

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1923

THÈSE

359
N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Georges BARBIER

Né le 16 Août 1889 à Avignon (Vaucluse)

MERCURE - ARSENIC - BISMUTH

DANS LE

TRAITEMENT ACTUEL DE LA SYPHILIS

(CHEZ L'ADULTE)

Président : M. JANSELME, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1923

373

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1923

THÈSE

N° 359

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Georges BARBIER

Né le 16 Août 1889 à Avignon (Vaucluse)

MERCURE - ARSENIC - BISMUTH

DANS LE

TRAITEMENT ACTUEL DE LA SYPHILIS

(CHEZ L'ADULTE)

Président : M. JANSELME, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1923

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN : M. ROGER ASSESSEUR : M. POUCHET

PROFESSEURS.	MM.
Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale.	CUNEO
Physiologie	Ch. RICHET
Physique Médicale	André BROCA
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales	Marcel LABBE
Pathologie médicale	N.
Pathologie chirurgicale	LECENE
Anatomie pathologique	LETULLE
Histologie	PRENANT
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL
Pharmacologie et matière médicale	RICHAUD
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	ACHARD
	WIDAL
	GILBERT
	CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	P. MARIE
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER
Clinique chirurgicale	DELBET
	GOSSET
	LEJARS
Clinique ophtalmologique	HARTMANN
Clinique urologique	DE LAPERSONNE
	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR
	COUVELAIRE
	BRINDEAU
Clinique gynécologique	J. L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile	Aug. BROCA
Clinique thérapeutique	VAQUEZ
Clinique d'Oto-rhino laryngologie	SEBILÉAU
Clinique de propédeutique	SERGENT

Agrégés en exercice

MM.			
ABRAMI	DUVOIR	LARDENNOIS	RATHERY
ALGLAVE	FIESSINGER	LEMIERRE	RETTERER
BASSET	GARNIER	LEQUEUX	RIBIERRE
BAUDOUIN	GOUGEROT	LERÉBOULLET	RICHAUD
BLANCHETIÈRE	GREGOIRE	LERI	ROUSSY
BRANCA	GUILLEMINOT	Le LORIER	ROUVIERE
CAMUS	GUENIOT	LEVY-SOLAL	SCHWARTZ A.
CHIRAY	GUILLAIN	MATHIEU	TANON
CHAMPY	HEITZ-BOYER	METZGER	TERRIEN
CHEVASSU	JOYEUX	MOCQUOT	TIFFENEAU
CLERC	LABBE (HENRI)	MULON	VILLARET
DESMAREST	LAIGNEU-LAVASTINE	OKINCZYC	
DEBRE	LANGLOIS	PHILIBERT	

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEANSELME

Professeur de la Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
Membre de l'Académie de Médecine

Hommage de respectueuse reconnaissance.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR BROCC

Médecin honoraire de l'hôpital St-Louis

En témoignage de gratitude pour son précieux et dévoué enseignement.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR LOUSTÉ

Médecin de l'hôpital St-Louis

*Qui nous a permis de mener à bout notre
étude, dans son service, hommage affec-
tueux et reconnaissant.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Externat

MM. LE DOCTEUR MORESTIN (*in memoriam*).

LE DOCTEUR ENRIQUEZ.

LE DOCTEUR VARIOT.

LE DOCTEUR HUDELO.

Internat

MM. LE DOCTEUR BROCCQ.

LE DOCTEUR JOSUÉ (*in memoriam*).

LE DOCTEUR LOUSTE.

LE PROFESSEUR JEANSELME.

DU MÊME AUTEUR

L'acétonurie au cours des Erythrodermies exfoliantes post-arsénicales (en collaboration avec MM. DESAUX, BEAUXIS et BOUTELLIER). *Bulletin Société Française de Dermatologie*, 1921, n° 7.

Sur un cas de hoquet épidémique avec autopsie. Lésions de névrxite à prédominance bulbaire et cervicale (en collaboration avec MM. P. KAHN et Y. BERTRAND). *Société Médicale des Hôpitaux*, 1921, 27 mai.

Retrécissement Mitral. Présence d'un souffle présystolique malgré l'arythmie complète (en collaboration avec M. JOSUÉ). *Société Médicale des Hôpitaux*, 1922, 24 mars.

Importance des troubles hépatiques dans la pathogénie des Erythèmes arsénobenzéniques (en collaboration avec MM. DESAUX, BEAUXIS et BOUTELLIER). *Presse Médicale*, 5 août 1922.

Dyskératose folliculaire congénitale. Maladie de Darier (en collaboration avec M. LOUSTE). *Société Française de Dermatologie*, 1922, n° 4.

Mycosis fongoïde à tumeurs d'emblée (en collaboration avec M. LOUSTE). *Congrès de Dermatologie*, 1922, Paris.

Un cas de tuberculides papulo-nécrotiques et nodulaires de la face (en collaboration avec M. LOUSTE et THIBAUT). *Bulletin Société Française de Dermatologie*, 1923, n° 3.

Porokératose de Mibelli (en collaboration avec MM. LOUSTE et THIBAUT). *Bulletin Société Française de Dermatologie*, 1923, n° 5.

Efficacité du bismuth dans les cas d'hydrargyro et d'arséno-résistance (en collaboration avec MM. LOUSTE et THIBAUT). *Congrès de Dermatologie*, Strasbourg, 1923.

Sur une nouvelle préparation colloïdale du bismuth (en collaboration avec MM. LOUSTE et THIBAUT). *Congrès de Dermatologie*, Strasbourg, 1923.

Maladies de l'appareil circulatoire. Collection PAYOT (sous presse).

GÉNÉRALITÉS. HISTORIQUE

Avant 1910, le traitement de la syphilis était avant tout et uniquement, pourrait-on dire, constitué par le mercure, sous ses différentes formes, auquel était adjoint comme médicament complémentaire l'iodure de potassium ; et ce traitement permit, à vrai dire, d'obtenir d'excellents et le plus souvent solides résultats. Cependant pour renforcer son action, quelquefois défaillante, des essais furent tentés avec divers produits arsenicaux : le *cacodylate de soude* fut employé par Brocq, en 1900, en association avec le mercure et l'iodure de potassium (cacodylate iodohydrargyrique) et obtint ainsi des résultats intéressants dans les syphilis secondaires graves, parfois si rebelles au traitement mercuriel simple. Puis, Danlos en 1905 essaya, puis abandonna, le traitement par le cacodylate seul. En 1907, Salmon eut l'idée d'essayer sur le tréponème, qui venait d'être découvert en 1905 par Schauduin et Hoffmann, un composé arsénical, l'*atoxyl* dont on avait constaté les heureux effets sur de nombreux protozoaires, assez voisins du tréponème. Ces essais, poursuivis par Hallopeau, ne donnèrent pas d'heureux résultats, à cause du dangereux neurotropisme de l'*atoxyl* à doses élevées. C'est alors que Mouneyrat prépara un dérivé de l'*atoxyl*, mais bien moins toxique que lui, l'*hectine*, qu'il expérimenta avec Balzer et Fouquet. Mais l'efficacité de ce sel était encore trop faible pour pouvoir supplanter le traitement mercuriel : il n'en est qu'un excellent adjuvant.

Ce ne fut qu'en 1910, que Ehrlich, parti de l'*atoxyl* de Salmon put, après de longues recherches, introduire dans la thérapeutique de la syphilis un dérivé arsenical nettement supérieur à tous les mercuriaux connus, et à qui échut rapidement la première place : c'est le *dichlorhydrate de dioxy-diamido-arsénobenzol* ou 606 ou *Salvarsan*, fabriqué ensuite en France sous le nom d'*arsénobenzol*. A ce composé initial, pour faciliter des manipulations, ou tâcher d'éviter certaines réactions pénibles, succédèrent de nombreux produits dérivés : *Néosalvarsan* ou 914 (Ehrlich) ou en France *Novarsénobenzol* ; *Galyl* (Mouneyrat) ;

Luargol (association à l'antimoine et à l'argent, Danysz), composition récemment reprise en Allemagne sous le nom de *Silbersalvarsan* (argent) ; *Solfarsénol* (Lehnoff-Wyld) *Eparséno* ou 132 (Jeanselme et Pomaret), et tout récemment *Stovarsol* ou 189 (Fourneau).

Tous ces produits sont désignés sous le nom générique d'*Arsénobenzènes* ; leur activité est variable avec chacun des produits, mais dans l'ensemble elle est (sauf le 189 dernier venu) supérieure, et les deux premiers nés, loin d'être abandonnés, sont encore considérés comme les plus sûrs, et sont les plus employés. L'activité des arsénobenzènes dans le traitement de la syphilis, après de longues discussions théoriques et toute une série de griefs formulés contre eux avec passion par quelques auteurs fidèles au vieux mercure, est maintenant reconnue de tous et considérée comme hors de pair : « Ne pas l'admettre, c'est nier l'évidence ». (Thibierge). Les résultats ne sont cependant pas parfaits et nous verrons qu'une évolution très nette se fait chez un grand nombre de syphiligraphes, et chez certains, depuis de longues années (Gougerot, Hudelo, etc...), vers la nécessité de l'association du mercure au traitement arsenical, et l'impossibilité de confier à ces arsénobenzènes uniquement la thérapeutique antisiphilitique : le spécifique *absolu* n'était pas encore trouvé.

Aussi, quand en 1921, Sazerac et Levaditi publièrent les magnifiques résultats obtenus par eux sur la syphilis expérimentale et sur la syphilis humaine, avec divers *composés bismuthiques*, la découverte d'un nouveau tréponémicide puissant fut-elle accueillie avec la plus grande faveur. La notion de l'activité thérapeutique du bismuth dans la syphilis avait déjà cependant poussé *Balzer*, en 1889, à entreprendre une série d'études préalables sur la toxicité du médicament : celle-ci lui parut tellement grande, qu'il engagea à la plus grande prudence dans les essais, qui, en fait, ne furent pas tentés. Mais, en 1916, *Sauton et Robert*, après toute une série d'expériences, montrèrent l'action préventive et curative du bismuth dans la spirillose des poules, et de certaines trypanosomiasés et envisagèrent la possibilité de son action sur la fièvre récurrente et la syphilis ; leurs recherches ne purent malheureusement pas être poursuivies.

Ce fut donc Sazerac et Levaditi qui, en 1921 par leurs remarquables travaux, mirent définitivement en lumière l'action spécifique du bismuth contre la syphilis, et la plupart des syphiligraphes français, et un certain nombre à l'étranger, expérimentèrent aussitôt ce nouveau spirillicide, essentiellement français. Les avis furent quelque peu discordants : les uns, enthousiasmés par de beaux succès observés, firent du bismuth le traitement le plus sûr, le plus actif et le plus anodin

des traitements antisyphilitiques ; d'autres, au contraire, ne lui trouveront que des qualités moyennes et des défauts ; mais l'impression générale, que viennent de confirmer toute une série de publications récentes, est qu'il s'agit d'un *tréponémicide d'une puissante activité*.

Mais quelle est la place à lui assigner dans le traitement de la syphilis ? Ici recommencent encore une fois les discussions, que nous exposerons au cours de ce travail, auquel il nous a paru intéressant de nous livrer actuellement, le recul que nous possédons sur la nouvelle médication commençant à être suffisant pour pouvoir apprécier sa valeur et la place qu'il faut lui faire dans la syphilithérapie.

*
* *

On voit donc, par ce qui précède, qu'avant 1910, cette syphilithérapie ne comportait guère que le traitement mercuriel et iodé et était en somme *simple* et facile à appliquer ; et que depuis cette époque, si elle s'est *enrichie* d'une façon considérable par l'adjonction de deux médicaments nouveaux d'une puissance inconnue jusqu'à ce jour, elle s'est en même temps bien *compliquée*, et l'enquête menée récemment par une revue médicale (1) auprès des syphiligraphes les plus éminents sur la modalité du traitement antisyphilitique donnera une idée frappante des considérables différences de compréhension de ce traitement, d'où résulte une particulière obscurité dans l'esprit du lecteur, qui en reste quelque peu rêveur... ; et, depuis il faut placer le bismuth dans ces discussions inextricables !

Il résulte de ce qui précède qu'il faut, de très près, étudier les propriétés, l'activité, la nocivité et enfin les indications et contre-indications respectives des divers médicaments antisyphilitiques principaux, et la méthode d'application la plus favorable pour chacun d'eux, en présence d'une lésion donnée et d'un malade donné (2). Cette connaissance approfondie est indispensable pour savoir traiter un syphilitique, car, autant un traitement bien dirigé (qui n'est pas toujours facile) peut rendre aux malades d'inappréciables services, autant un traitement médiocrement conduit peut avoir sur l'évolution de l'infection syphilitique une répercussion néfaste.

(1) L'Hôpital, avril 1921.

(2) L'iodure de potassium, malgré ses qualités, n'entrera pas dans le cadre de cette étude, car il ne peut être considéré comme un « tréponémicide », mais comme un excellent adjuvant de ceux-ci.

LES DIVERS MÉDICAMENTS ANTISYPHILITIQUES ACTUELLEMENT EMPLOYÉS

I. — MERCURE

Les préparations à base de mercure sont extrêmement variées, d'autant qu'elles peuvent être introduites dans l'organisme de manières très diverses : *ingestion*, *frictions*, ou *suppositoires* ; mais cette étude étant destinée à mettre en parallèle l'efficacité thérapeutique des divers médicaments antisypilitiques, nous étudierons surtout les préparations employées en *injections* (intra-musculaires ou intra-veineuses), méthode la plus active, la plus scientifique et de beaucoup la plus utilisée.

Les *préparations mercurielles injectables* comprennent des *préparations solubles* et des *préparations insolubles*.

a) *Les préparations solubles* sont constituées par des sels mercuriels solubles, très nombreux, mais dont les plus employés actuellement sont :

1° Le *cyanure de mercure en solution*, au un centième, ou mieux à un pour deux cents, qu'on emploie à peu près uniquement par *voie intra-veineuse* (à cause de la douleur provoquée par l'injection intra-musculaire) à la dose de *un à deux centigrammes* par injection. C'est là, nous le verrons, la préparation soluble la plus active, et l'une des seules qui soit tolérée presque indéfiniment par les parois veineuses, surtout si on l'emploie en solution à un pour deux cents (Milian, Louste).

2° Le *biiodure de mercure*, à la dose de *deux à quatre centigrammes* par injection, et le *benzoate de mercure* à la dose de *deux à trois centigrammes* sont les deux sels solubles les plus employés, mais par *voie intramusculaire* ; ces injections sont souvent suivies d'une réaction douloureuse plus ou moins vive ; mais leur introduction dans les veines entraîne habituellement la thrombose de celles-ci.

Les injections de sels solubles doivent être *quotidiennes*.

b) Les préparations insolubles comprennent :

1° *Des sels insolubles*, dont le seul couramment utilisé en France est le *calomel* (protochlorure de Hg), qu'on emploie en suspension dans l'huile de vaseline ou l'huile végétale, et qu'on injecte à la dose de *sept à dix centigrammes*, une fois par semaine, en injections intra-musculaires profondes, aux points fessiers d'élection. Malgré l'emploi de certaines préparations spéciales (calomel de Zambelletti, adjonction de gaiacol, dilution plus grande), ce sel, extrêmement actif, est souvent difficilement toléré.

2° *Du mercure métallique* en suspension dans l'huile, ou *huile grise*, qui s'emploie aussi une fois par semaine, en injection intra-musculaire profonde, à la dose de *sept à dix centigrammes* de mercure métallique, ce qui fait, suivant la dilution du métal dans l'huile : 7 à 10 divisions de la seringue spéciale de Barthélémy, avec la formule à 40 0/0 la plus communément employée.

Ces injections sont en général très bien tolérées. Signalons qu'il existe un *amalgame d'argent*, dont la composition analogue est de 40 0/0 de mercure (arquéritol) métallique et 20 0/0 d'argent, remarquablement supporté et efficace, employé à des doses analogues (dix à douze et même quatorze divisions de la seringue de Barthélémy) et préconisé par de nombreux auteurs.

II. — ARSENIC

Si des essais intéressants sur les propriétés spirillicides des arsénicaux avaient depuis longtemps été tentés, avec le cacodylate de soude (Daulos), cacodylate iodo-hydrargyrique (Brocq), atoxyl (Salmon), hectine (Mouneyrat), ce ne fut que par la découverte et l'emploi des arsénobenzènes (Ehrlich) que le traitement de la syphilis par les arsénicaux devint un traitement de premier plan.

Nous ne nous occuperons donc ici que des *arsénobenzènes*, et seulement de ceux qui sont couramment employés. Ce sont :

1° *L'arsénobenzol*, ou 606 (*Salvarsan allemand*), est le premier arsénobenzène employé dans le traitement de la syphilis, d'abord en injections intra-musculaires, et rapidement ensuite en injections intra-veineuses, et sous cette forme il conserve encore des partisans convaincus de sa supériorité sur les préparations apparues ultérieurement (Queyrat, Emery...)

C'est un sel contenant 31 0/0 d'arsenic, se dissolvant facilement dans l'eau ; mais cette solution est acide et ne peut être injectée ainsi ;

de là quelques longueurs de préparation, et quelques précautions qui doivent être minutieusement observées :

Nécessité d'une solution *étendue*, nécessitant l'emploi d'un bock stérilisé, de sorte que le taux de la dilution soit au moins de 1 pour 200, soit 5 centigrammes de sel pour 10 centimètres cubes de solvant ; ce solvant peut être soit du sérum, soit de l'eau distillée très pure suivant les auteurs.

Nécessité d'*alcaliniser* la solution, par la lessive de soude à 4 0/0 (ou plus concentrée) : ajoutée goutte à goutte à la solution, il se produit d'abord un trouble qui se dissipe peu à peu à mesure qu'on ajoute de nouvelles gouttes (agiter), pour arriver à la limpidité complète ; mais arrivé à ce point, il faut encore, pour que la solution soit stable, ajouter encore un nombre de gouttes égal *au tiers* de celui qui a été nécessaire pour obtenir la limpidité de la solution.

Les *doses* employées varient entre 0,10 et 0,60.

Les manipulations assez longues que nécessitent la préparation et l'injection du 606 tendent à en restreindre son emploi ; aussi a-t-on cherché à le faciliter : le salvarsan-natrium ou 1206 a été, à cet effet, préparé en Allemagne ; il s'emploie, comme le novarsénobenzol, en simple solution concentrée dans l'eau distillée, par conséquent par l'intermédiaire d'une simple seringue de 10 cc. Mais ce produit n'est pas employé en France.

2° Le *novarsénobenzol*, ou 914, (*néosalvarsan allemand*), est actuellement de beaucoup le plus employé. C'est un composé différent de l'arsénobenzol, contenant 21 0/0 d'arsenic, cliniquement neutre, qu'on emploie avec la plus grande facilité en le dissolvant extemporanément dans de l'eau bidistillée. La technique de Ravaut en solution concentrée (un cc. environ pour 0,15 de 914) est la plus employée en raison de sa simplicité et de sa commodité. Cependant certains auteurs préfèrent, lorsque c'est possible, employer l'injection plus diluée, à l'aide d'un bock stérilisé, à raison de *un centigr.* de sel pour un centimètre cube de sérum physiologique (Milian) ou d'eau distillée. Les injections sont presque toujours intra-veineuses, à des *doses* variant de 0,10 à 0,90 et pour certains auteurs 1 gr. 05, 1 gr. 20 et même davantage. Les injections intra-musculaires sont cependant employées quelquefois, soit en solutions toutes préparées (solution glucosée de Balzer et Bauxis-Lograve) ou extemporanées, dans de l'eau distillée contenant 1 0/0 de cocaïne (Poulard). Mais ces injections ne sont tolérées que pour des doses assez faibles, la douleur au point injecté interdisant en général de dépasser 0,38 ou 0,45.

3° *Galyl* (Monneyrat) ou 1116 était primitivement un sel acide ;

actuellement il est sodique et est présenté sous deux formes : *a*) en doses de 0,10 à 0,60, qu'on n'a qu'à faire dissoudre dans 5 à 10 cc. d'eau bidistillée, au moment de l'injection (comme le 914) ; *b*) en solutions toutes préparées.

4° *Sulfarsénol* (Lehnoff-Wyld) est un dérivé méthylolsulfureux de l'arsénobenzol.

La stabilité de sa solution serait supérieure à celle des autres arsénobenzènes ; sa toxicité moins grande.

Le mode d'emploi et sa posologie le rapprochent beaucoup du 914. Comme lui, on l'emploie surtout en *injections intraveineuses* en solution concentrée dans l'eau bidistillée ; les doses sont cependant un peu différentes : elles progressent de 0,06 à chaque dose, depuis 0,06 jusqu'à 0,96 (c'est-à-dire : 0,06, 0,12, 0,18, 0,24, 0,30 etc...) mais on peut en général sans inconvénient adopter une progression double, de 0,12 à chaque injection, (soit : 0,12, 0,24, 0,36 etc... jusqu'à 0,72 ou 96). Les *injections sous-cutanées* sont avec le sulfarsénol particulièrement pratiquées, et en cela, cette préparation se différencie nettement du 914, dont l'emploi en injections intramusculaires est, nous l'avons vu, très limité ; la solution sera, à cet effet, faite extemporanément dans l'eau bidistillée à 6 p. 100 (1 cc. d'eau par chaque 6 centigrammes de sel) ; et à 12 0/0 (1 cc. d'eau pour 12 cgr) quand on arrive aux doses moyennes. L'injection sera faite dans le tissu cellulaire lâche (et non dans l'hypoderme graisseux plus dense) de la région fessière et crurale externe, et sera poussée très lentement. Cependant, malgré ces précautions, il n'est guère possible de pratiquer plus de 0,48 à 60 en un même point.

5° *Luargol et Silbersalvarsan*. — Le luargol ou 102, dû à M. Danysz est un arsénobenzène combiné à l'*argent* et à l'*antimoine* ; la dernière préparation présentée était un sel dissodique ou *Dissodo-Luargol* qui se dissolvait directement dans l'eau bidistillée ; on l'employait à la dose de 0,05 à 0,35 dans 5 à 10 centimètres cubes d'eau, en injections strictement intra-veineuses. Mais cette préparation française n'est actuellement plus continuée.

En Allemagne, au contraire, des recherches dans le même sens ont été continuées, et le *néo-Silbersalvarsan* de Kolle est, depuis quelques années, le sel le plus employé dans ce pays, où il est considéré comme au moins égal et même supérieur au vieux 606, tout en étant moins toxique et plus facilement maniable. Il peut s'employer en effet en injections intra-veineuses en solution extemporanée dans 10 à 20 cc. d'eau bidistillée, suivant les doses ; la dose initiale est de 0,05 à 0,15 ; la progression de 0,05 ; la dose maxima, de 0,20 à 0,25 chez les femmes, de 0,30 à 0,35 chez les hommes. Ce produit, employé et apprécié en

Amérique et en Belgique, n'a pas été encore très étudié en France.

6° *Eparséno ou 132* (Pomaret). — C'est une préparation dérivée du 592 de Ehrlich (base du 606), qui contient 40 0, 0 d'arsenic, et qui est présentée en solution glucosée concentrée toute préparée (0,12 du produit par centimètre cube) à employer en *injections intra-musculaires* profondes, aux lieux d'élection. Les doses sont de 0,12 (1 cc.), 0,18 (1 cc. 5), 0,24 (2 cc.) et correspondent respectivement à environ 0,25, 0,36 et 0,50 de 914. Elles sont quelquefois douloureuses, malgré l'adjonction d'un anesthésique spécial, surtout si la dose injectée a été forte.

III. — BISMUTH

Depuis les premières recherches de Sazerac et Levaditi sur le citrate de bismuth ammoniacal, le lactate de bismuth soluble, le sous-gallate de bismuth, le tartrobismuthate de sodium et de potassium, etc...) le nombre des préparations bismuthées s'est considérablement accru et s'accroît encore tous les mois. Nous ne saurions donc en donner une liste complète ; nous ne citerons donc que les plus connues et les plus éprouvées à l'heure actuelle.

Comment classer ces nombreux composés ? En nous plaçant au point de vue thérapeutique, il est à notre avis préférable de grouper ces diverses préparations (de même que les préparations mercurielles) suivant leur état physique de préparations solubles, insolubles ou colloïdales, état dont l'influence est primordiale, comme nous le verrons, sur l'absorption, l'utilisation, l'élimination de ces différents médicaments, et en définitive sur leur posologie respective, et leur mode d'administration.

Par ailleurs, l'importance de la texture chimique des divers composés bismuthiques n'a pas encore été dégagée : les auteurs ne sont en effet pas d'accord sur la valeur des composés à structure linéaire comparée à celle des composés renfermant un groupement cyclique, ou sur la supériorité des composés anorganiques sur les organiques, etc... Sans doute, des recherches comparatives ultérieures, sur les préparations existantes et sur les nouvelles qui ne manqueront pas de surgir, viendront éclairer le problème.

Mais à l'heure actuelle, ainsi que l'ont bien montré Sazerac et Levaditi, on sait que le *bismuth en tant que métal*, en dehors de toute combinaison chimique, possède par lui-même un pouvoir antisypilitique comparable à celui des dérivés étudiés ; c'est donc le bismuth en tant que métal qui agit, et « il est fort probable que, quel que soit le sel bis-

muthique introduit dans l'organisme, les réactions cellulaires et humorales le dissocient et vraisemblablement mettent en liberté le métal à l'état colloïdal » (Levaditi), et c'est le métal qui irait exercer son action tréponémicide dans l'intimité des tissus. Il résulte de ce qui précède, qu'il est de toute nécessité d'indiquer, à propos de chacune des préparations bismuthées, leur *teneur exacte en bismuth métal* ; nous verrons ainsi que cette quantité de bismuth métal est extrêmement variable, et que sa connaissance exacte est indispensable pour établir et comparer la posologie de chacune des préparations.

a) PRÉPARATIONS INSOLUBLES.

Elles comprennent des *sels insolubles* présentés en suspension huileuse, ou parfois aqueuse, et du *bismuth à l'état de métal précipité* en suspension huileuse, les principales préparations sont les suivantes :

1° *Tartro-bismuthates de Sodium et de Potassium insoluble* (parfois appelé émétique de Bismuth) :

Trépol, tarbisol, luatol... du commerce ;

Contient environ 50 p. 100 de bismuth métal ;

Préparé à 0,10 de sel par cc., soit 0,05 de bi-métal ;

Doses : de 0,10 à 0,30 de sel, soit 0,05 à 0,15 bi-métal.

2° *Oxydes.*

En suspension huileuse (curaluès, muthanol) ou aqueuse (Spirillan).

Contiennent environ 40 0/0 ou 86 0/0 de bismuth métal.

Curaluès : 0,20 sel (0,08 bi-métal) par cc.,

soit 0,40 (0,16 bi-métal) par ampoules (2 cc.).

Spirillan : 0,10 de sel (0,08 bi-métal) par cc.

soit 0,20 (0,16 bi-métal) par ampoules 2 cc.

3° *Iodo-bismuthates de quinine* (Quinby, Rubyl...)

Contiennent 20 0/0 de bi-métal.

Préparés à 0,10 de sel par cc. soit 0,02 de bi-métal.

Doses : 0,30 de sel, soit 0,06 de bi-métal.

4° *Bismuth métal précipité* (Néotrépol).

Contient 96 0/0 de bi-métal.

Préparé à 0,10 par cc.

Dose : 0,10 par injection.

5° *Autres préparations insolubles* :

Iodobismuthate de Vanadium (Néoby : 0,10 par cc.)

Succinate de Bismuth (Tréposan : 0,10 par cc.)

Oxychlorure de Bismuth (Biscolorol).

b) PRÉPARATIONS SOLUBLES :

1° *Tartrobismuthate de Sodium et Potassium glucosé.*

(Luatol solution, tarbizol solution).

Contient 50 à 60 0/0 de bismuth métal.

Préparé à 0,10 de sel par cc., soit 0,05 de bi-métal.

Doses : 0,10 à 0,20 de sel, soit 0,05 à 0,10 bi-métal.

2° *Tartro-bismuthate soluble en milieu soufré.*

(Sigmuth).

Contient 25 0/0 de bi-métal.

Préparé à 0,10 de sel par cc., soit 0,025 de bi-métal.

Doses : 0,20 de sel, soit 0,05 de bi-métal.

3° *Ditrioxo bismuth-benzol.*

(Benzo-bismuth).

Contient 28 0/0 de bismuth métal.

Préparé à 0,20 de sel par cc. soit 0,04 bi-métal environ.

Dose : 0,20 de sel, soit 0,04 de bi-métal.

c) PRÉPARATIONS COLLOÏDALES :

1° *Ionoïdes de bismuth* (Fouard).

Contient 0,602 de bi-métal par cc.

Doses : 12 à 20 cc. (intra-veineux), soit 0,024 à 0,04 de bi-métal.

2° *Colmuthol* :

Contient 0,02 ou 0,05 de bi-métal par cc.

Doses : 0,05 bi-métal.

EXPÉRIMENTATION

I. — TOXICITÉ

Dose toxique

La valeur de la dose toxique de chaque médicament varie d'une façon considérable suivant *l'animal d'expérience* choisi, la *voie d'introduction* du médicament, et *l'état physico-chimique* du produit employé, dont dépend directement le mode d'utilisation in vivo (absorption élimination, etc...). Il faut donc tenir compte de tous ces facteurs dans l'étude de la toxicité de chaque produit, sous peine des plus grossières erreurs.

1° ARSENIC.

Par voie intra-veineuse, la dose toxique est de 0,10 de 606, 0,15 de 914 par kilogr. (Ehrlich) ; 0,08 de 606 ; 0,20 de 914 (Kersten, Leredde) ; 0,25 de 914 (Hudelo, Montlaur et Bodineau), *chez le lapin*.

Par voie intra-musculaire, elle est plus faible : 0,58 de 606 chez la poule (Ehrlich).

2° BISMUTH.

Par voie intra-musculaire, la dose toxique est :

α) Avec les *sels insolubles*, de 0,10 de bismuth métal, soit 0,20 de tartro-bismuthate insoluble chez le lapin (Sazerac et Levaditi) ;

β) Avec les *sels solubles*, de 0,05 de bi-métal (0,10 de tartro-bismuthate), de 0,08 avec l'éther-sel de Milian, avec le *lapin* ; — de 0,04 chez le *cobaye* (benzo-bismuth) ; de 0,12 chez la *poule* (tartro-bismuthate) ; — de 0,03 (tartro-bismuthate) à 0,04 chez le *chien* (bi-gallate) ;

γ) Avec les *préparations colloïdales*, de 0,14 chez le *cobaye* (Colmuthol).

Par voie intra-veineuse, elle est :

α) Avec les *sels solubles* : 0,0025 (tartro-bismuthate) ; 0,01 (benzo-

bismuth), 0,02 (éther-sel de Mouneyrat ; 0.08 (sigmuth) chez le lapin ; de 0,003 chez le chien ;

β) Avec les *préparations colloïdales*, au-dessus de 0,001 (Ionoïdes de bismuth), chez le lapin ; — au-dessus de 0,0025 chez le chien (colmuthol).

On peut aussi constater, malgré la grande variabilité des chiffres (surtout chez le lapin) que :

En *injection intra-musculaire*, les sels *solubles* sont donc *deux fois plus toxiques* que les sels insolubles (Sazerac et Levaditi) ; nous verrons cependant que malgré les préventions du début, ils peuvent être employés chez l'homme ; leur toxicité n'a rien de particulier : ils sont seulement plus vite absorbés ; nous verrons qu'ils seront pour cette raison plus actifs à des doses plus faibles. Les *préparations colloïdales* se rapprochent assez à ce point de vue des sels solubles, mais les doses tolérées sont cependant un peu plus fortes.

L'*injection intra-veineuse* s'est montrée, aussi bien pour les préparations solubles que colloïdales, *beaucoup plus toxique* que la voie sous-cutanée : 4 fois plus (éther-sel de Milian), 10 fois plus (tartro-bismuthate, d'après Pomaret et Didry, 25 fois plus (Sazerac et Levaditi) ; beaucoup plus également (bien que l'animal expérimenté ne fut pas le même) avec le colmuthol colloïdal.

II. — POUVOIR SPIRILLICIDE

Dose stérilisante

Les recherches des doses stérilisantes utilisent deux méthodes principales, de valeur très inégale : Etude de l'action sur la syphilis expérimentale, d'une part ; sur d'autres affections dues à des parasites plus ou moins voisins des tréponèmes, d'autre part.

1° SYPHILIS EXPÉRIMENTALE.

Elle peut être inoculée à deux animaux :

a) La *syphilis du singe* (Roux et Mentchnikoff) constituerait la méthode idéale, mais comporte trop de difficultés pratiques.

b) La *syphilis du lapin* ne peut offrir à cette étude que des données très incertaines : les lésions d'inoculation restent souvent localisées (cornée, testicules), et, objection plus grave, ont une tendance marquée à la guérison spontanée. Les résultats obtenus sont cependant intéressants.

Avec l'*arsénobenzol*, Ehrlich et Hata ont obtenu la guérison des lésions au bout de 8 jours ou de 3 semaines, après une injection de 606, à raison de 0,01 par kilogr. On voit donc la variabilité des résultats.

Avec le *bismuth*, la dose stérilisante (guérison des lésions en 2 à 4 jours) a été :

Avec le tartro-bismuthate soluble de 0,05 de bi-métal (soit de 0,10 de sel), qui est la dose tolérée limite.

Avec le tartro bismuthate insoluble de 0,005 également, mais ici, la dose toxique est double.

2° AUTRES AFFECTIONS PARASITAIRES.

Les recherches, par suite de l'incertitude des résultats précédents, ont porté sur plusieurs d'entre elles :

a) *Trypanosomiasis*. — La *trypanosoma nagana* (lapin) ; *equiperdum* (rat) ont servi de tests, ce dernier en Amérique et en Angleterre surtout ; il paraît cependant difficile de conclure d'une trypanosomiasis à la syphilis.

b) *Les spirilloles* appartiennent au contraire au groupe du parasite de la syphilis. La *spirillole spontanée du lapin* a été employée. Mais c'est surtout la *spirillole des poules* qui a été utilisée le plus souvent (Ehrlich et Hata, Sauton et Robert, etc...) ; c'est pour Pomaret et Didry la méthode de choix. Dans cette infection, les résultats suivants ont été trouvés.

La dose stérilisante des *arsénobenzènes* a été de 0,01 de 606 ; — de 0,015 de 914 par kilog., d'après Ehrlich et Hata, (soit $1/58$ de la dose tolérée) ; — de 0,015 de 606, et 0,05 de 910 pour Pomaret et Didry.

La dose stérilisante des *composés bismuthiques*, a été de 0,014 de bi-métal avec les sels solubles ($1/9$ de la dose tolérée ; de 0,070 à 0,120 de bi-métal avec les sels insolubles, c'est-à-dire infiniment plus ($1/2$ de la dose tolérée). Les injections intra-veineuses se sont montrées deux fois moins actives.

La dose stérilisante, avec le *mercure*, est impossible à atteindre avec les sels solubles (supérieure à la dose toxique) et très élevée avec le calomel : 0,050 par kilogr.

Les doses stérilisantes nécessaires avec les divers produits sont résumées aussi dans la thèse de Mlle Petrovitch-Halyeska :

Pour 0,01 de 914 nécessaire il faut :

0,02 de bismuth soluble ;

0,06 de calomel ;

0,08 à 0,12 de bismuth insoluble.

Malgré l'intérêt de ces recherches, il faut remarquer que, outre qu'on ne saurait conclure de l'animal à l'homme, les circonstances ne sont pas du tout celles de la syphilis humaine : il s'agit chez la poule, d'une infection aiguë, qu'il s'agit de brutalement stériliser ; la rapidité d'absorption doit donc jouer un plus grand rôle que dans la syphilis, ce qui a, par exemple, favorisé les sels solubles de bismuth, au détriment des insolubles.

Cependant ces résultats correspondent dans l'ensemble (quoique en proportions moins accusées) à des différences d'action de même sens dans la thérapeutique de la syphilis humaine : nous verrons plus loin, en effet : 1° que les arsénobenzènes ont la plus grande rapidité d'action ; 2° qu'à doses égales, le bismuth soluble est plus actif que l'insoluble, et que l'injection intra-veineuse de bismuth soluble et colloïdal est moins active que l'intra-musculaire.

APPLICATIONS A LA SYPHILIS HUMAINE

Dose tolérée, Voies d'introduction, Absorption et Élimination

A. — DOSE TOLÉRÉE

Si l'on pouvait appliquer à l'homme les données qui découlent de l'expérimentation, la *dose idéale*, dans le traitement de la syphilis humaine, serait la *dose stérilisante* de l'animal. Mais la *dose tolérée* (pratiquement) par l'organisme humain est incomparablement plus faible que chez l'animal; et, par suite, vient modifier la disposition du traitement. Il faut donc étudier les rapports des trois facteurs précités : dose stérilisante, dose toxique, dose tolérée.

1° **Arsénobenzènes.**

Le rapport *dose stérilisante* / dose toxique est de 1/13 environ, la dose stérilisante étant, on le voit, très loin de la dose toxique (Ehrlich).

Le rapport *dose tolérée* / dose stérilisante est de 1/1 ; c'est-à-dire que la *dose stérilisante idéale est parfaitement tolérée chez l'homme* : on peut en effet facilement injecter chez un homme de 60 kilogr. 0,60 de 606, alors que la dose toxique serait pour lui de 8 grammes environ.

2° **Bismuth.**

Il en est tout autrement avec le bismuth et avec le mercure.

Le rapport *dose stérilisante* / dose toxique est de 1/2 avec les sels insolubles est de 1/1 avec les sels solubles de bismuth, chez le lapin (Sazerac et Levaditi).

La *dose stérilisante n'est du reste pas tolérée* par l'organisme humain, ni pour les sels solubles, ni pour les insolubles. Le rapport *dose tolérée* / dose stérilisante n'est en effet que de 1/10 environ avec les sels inso-

lubles, de 1/30 seulement avec les sels solubles. *On ne peut donc atteindre la dose idéale*, qui serait chez un homme de 60 kilogr. de 3 grammes de Bi-métal (!) alors qu'on ne peut guère dépasser 0,30 (sels insolubles).

3° Mercure

La discordance est encore plus grande avec le mercure.

Le rapport *dose stérilisante* / *dose toxique* est inversé (dans la spirilliose des poules) avec les sels solubles ; avec le calomel la dose stérilisante est cependant au-dessous de la dose toxique.

Mais cette dose stérilisante est encore bien au-dessus de la dose tolérée par l'homme : il faudrait injecter en une seule fois 3 grammes de calomel à un homme de 60 kilogr. (dose ordinaire 0,10) le rapport *dose tolérée* / *dose stérilisante* étant donc de 1/30.

*
* *

Il résulte de ce qui précède qu'il existe deux grandes méthodes dans la détermination des doses :

1° *Méthode des doses massives, stérilisantes*, qu'on ne peut appliquer qu'avec les arsénobenzènes, puisqu'avec le bismuth et le mercure la dose stérilisante est bien supérieure à la dose tolérée.

2° *Méthode des doses fractionnées*, la seule à employer avec le bismuth et le mercure ; et, bien entendu, possible aussi avec les arsénobenzènes, la première méthode étant, nous le verrons, préférée de la plupart des auteurs.

B. — VOIES D'INTRODUCTION

Les voies d'introduction du médicament qui doit chercher à détruire le virus syphilitique ont, nous l'avons dit, une influence capitale sur son absorption, son mode d'action, son élimination. Elles sont par ailleurs nombreuses, et variées pour chacun des médicaments. D'où la complexité de la question, et les discussions auxquelles elle donne lieu.

On ne saurait, en réalité, faire un choix unique, car chacune peut avoir ses indications, qui, nous allons le voir, seront *différentes avec chacun des médicaments* que nous avons à étudier. Comme notre étude porte sur la puissance d'action thérapeutique de chacun d'eux, nous n'insisterons pas sur les voies digestive, cutanée etc. ., dont nous ne méconnaissions pas l'intérêt, mais qui n'ont, d'une manière générale,

ni l'activité ni la facilité d'appréciation des injections médicamenteuses sous-cutanées, intra-musculaires, intra-veineuses, que nous aurons surtout en vue.

1° **Arsenic.**

Avec les arsénobenzènes, les deux voies principales d'introduction (sous-cutanée et intra-veineuse) sont toutes deux praticables dans les conditions suivantes.

1° *La voie intraveineuse* permet, en prenant certaines précautions, d'arriver facilement, à moins d'intolérance spéciale, aux doses stérilisantes que les travaux expérimentaux ont indiquées, et même de les dépasser. On pourra ainsi procéder à des doses massives et espacées.

2° *La voie intra-musculaire (ou sous-cutanée)*, permet facilement l'administration de doses faibles et moyennes répétées ; actuellement, il ne semble pas qu'on puisse faire tolérer par cette voie, d'une manière courante, les grosses doses stérilisantes : la douleur au point injecté en est l'obstacle, du moins chez l'adulte. Cette voie sera donc en principe celle des injections fractionnées et répétées.

En somme, la question ne pourra être étudiée de savoir comment les arsénobenzènes agissent le mieux, par voie intra-veineuse qui met brutalement en contact avec l'organisme infecté une dose médicamenteuse massive, ou par voie sous-cutanée qui l'introduit d'une manière différente et plus lente : du fait de la douleur, la question s'est déplacée et l'on a actuellement à choisir entre une méthode qui permet les doses massives et une autre qui ne les permet actuellement pas.

Or, comme nous l'avons vu, c'est là, pour de nombreux auteurs, une question primordiale : « Un fait, dit Milian, domine la chimio-thérapie des maladies spirillaires ou à protozoaires : la nécessité de la *dose massive*. » La voie intra-veineuse est donc pour eux, chez l'adulte, la voie de choix. Peut-être la question sera-t-elle remise en discussion, si l'on trouve un jour un produit supporté sans douleur par voie sous-cutanée à doses massives. En attendant, la question doit être réglée par la comparaison des résultats obtenus par les deux méthodes sur les lésions syphilitiques et sur l'évolution générale de l'infection, que nous étudierons tout à l'heure.

2° **Mercure.**

Avec le mercure, les deux voies intra-veineuse et intra-musculaire sont utilisables, mais avec aucune d'elles, on ne peut, nous l'avons vu, atteindre la *dose stérilisante* qui est bien loin d'être tolérée chez

l'homme. Les doses fractionnées, qui restent les seules utilisables, doivent cependant être portées au maximum : elles sont très diversement tolérées suivant la voie choisie et la nature soluble ou insoluble des médicaments :

1° *La voie intra-veineuse* ne permet que des doses faibles qui doivent être fréquemment répétées ; mais à ces conditions elles sont remarquablement actives.

2° *La voie intra-musculaire* permet des doses plus élevées : mais avec les *sels solubles*, elles sont encore limitées par la rapidité de l'absorption, ce qui oblige à la répétition des injections, qui à la longue peuvent devenir douloureuses ; avec les *sels insolubles*, la tolérance en une injection est beaucoup plus grande, de sorte que l'injection peut être faite une fois par semaine seulement, et facilement répétée ; ce qui fait préférer cette méthode à de très nombreux syphiligraphes.

3° **Bismuth.**

De même qu'avec le mercure, on ne peut l'employer qu'en *doses fractionnées*, qui sont encore plus diversement tolérées suivant la voie employée et la nature du produit.

1° *La voie intra-veineuse* a été considéré au début de la médication bismuthique comme impraticable, à cause de la grande toxicité du médicament employé par cette voie. Nous verrons cependant qu'elle peut être utilisée avec certaines préparations solubles et colloïdales ; les doses permises ne sont pas élevées, et doivent en conséquence être répétées très souvent, et malgré cela, leur efficacité ne nous a pas paru, nous le verrons, aussi grande que par voie intra-musculaire.

2° *La voie intra-musculaire* constitue la *voie de choix*, car elle est, nous avons vu, infiniment moins toxique. Il faut faire cependant une distinction entre les préparations solubles et colloïdales et les préparations insolubles.

Les *préparations solubles* doivent en effet être injectées à doses plus modérées, non pas, comme on l'a dit qu'elles soient en elles mêmes plus toxiques que les insolubles, mais comme nous le verrons tout à l'heure parce que plus vite absorbées, d'où il découle qu'elles seront plus actives à doses faibles, plus vite éliminées et par conséquent à renouveler plus souvent.

Les préparations *colloïdales* se rapprochent en cela nettement des préparations solubles. Pour les deux préparations, cette répétition obligatoire des injections constitue un désavantage, d'autant que l'élément douleur intervient souvent.

Les *préparations insolubles* au contraire permettent d'introduire une dose plus forte et par conséquent d'espacer les injections, qui restent remarquablement actives ; d'où le succès de la méthode, qui est pour le bismuth, de beaucoup la plus employée.

C. — ABSORPTION. ÉLIMINATION

La façon dont les différents médicaments sont, une fois introduits dans l'organisme, transformés, absorbés, puis répartis dans les divers organes, et enfin éliminés, doit être étudiée de près avant de chercher à établir les méthodes et les doses qui doivent présider à leur administration. Pour chacun d'eux, cette absorption, cette utilisation et cette élimination sont essentiellement différentes, suivant leur mode d'introduction et leur nature physico-chimique.

1° Arsenic.

A. ABSORPTION.

Par *voie sous-cutanée ou intra-musculaire*. — L'absorption est certainement très variable suivant le sel et le véhicule. L'arsénobenzol provoquerait une nécrose, et serait absorbé d'une manière très lente (Takahachi). La suspension huileuse serait au contraire rapidement résorbée : 60 0/0 seraient résorbés dans les 24 heures qui suivent l'injection (Balzer). Les solutions glucosées sirupeuses seraient encore plus rapidement absorbées.

L'utilisation des arsénobenzènes par *voie veineuse* a fait l'objet d'intéressantes recherches, faites surtout par Danyz. Pour lui : les arsénobenzols seraient transformés dans le sang en composés insolubles, rapidement redissous par certaines bases organiques qui les transforment en composés solubles plus stables, et c'est sous cette forme qu'ils sont éliminés ; le novarsénobenzol au contraire serait éliminé directement sans transformation. Il faut retenir de cela que l'absorption n'est pas aussi simple qu'elle paraît par voie intra-veineuse, et que pour les arsénobenzols en particulier, des transformations progressives sont nécessaires ; et peut être peut-on expliquer ainsi que 1 gramme d'arsenic employé sous forme de 606 ait un pouvoir spirillicide égal à 1gr. 60 en 914, sans doute à cause de la plus lente désintégration du premier dans l'organisme (Janselme et Pomaret).

B. ÉLIMINATION.

L'étude complète de l'élimination de l'arsenic, devrait comprendre, de même que celle des autres médicaments, toutes les voies par où il

est susceptible d'être éliminé, alors qu'on se borne en général à l'étude de l'élimination urinaire, en négligeant les autres, et en particulier l'élimination par les fèces qui est très importante. La voie rénale est cependant de beaucoup la plus intéressante, et force nous est de nous en contenter, comme terme de comparaison.

L'élimination après injections sous-cutanées ou intra-musculaires est variable à cause de la différence dans l'absorption de diverses préparations, mais aussi suivant les sujets. Elle serait cependant plus régulière après injections intra-musculaires : elle apparaît rapidement après l'injection (traces après 1 heure) (Galonnier), est ascendante pendant 2, 3 ou 5 jours, avec décharge très nette vers le 4^e ou 6^e jour (Jeanselme et Bongrand) diminue vers le 8^e ou 9^e jour et persiste pendant très longtemps, à l'état de traces pendant des semaines et des mois.

L'élimination après injection intra-veineuse débute très vite après l'injection (20 à 30 minutes), s'élève rapidement pour atteindre son maximum au bout de quelques heures (élimination massive pendant les 8 premières heures pour Hudelo-Montlaur et Bodineau) ou au plus tard le 2^e jour (selon la dose), puis décroît jusqu'au 7^e ou 8^e jour. La courbe dépend de la dose injectée : on admet que l'élimination moyenne de novarsénobenzol est de 0,10 (Mouneyrat) ou 0,15 par jour, notion utile à connaître pour l'intervalle à fixer entre chaque dose.

L'élimination par voie veineuse est donc, pour la plupart des auteurs, plus rapide, double que par voie sous-cutanée pour Kohn-Abrest et Sicard, et des conclusions sur l'efficacité ou la stabilité de l'action d'une méthode ou de l'autre en ont été tirées. Cependant Galonnier étudiant le sulfarsénol a trouvé que, si après l'injection intra-veineuse le maximum d'élimination est beaucoup plus rapide, la durée d'élimination et les quantités éliminées sont sensiblement les mêmes avec les deux méthodes ; et enfin pour Milian l'élimination se fait d'une manière à peu près parallèle par les deux voies, et on ne saurait, d'après cet auteur, en tirer de conclusion en faveur de l'une ou de l'autre.

2^e Mercure

A. ABSORPTION.

L'absorption des sels solubles est en général rapide et complète.

Celle des sels insolubles et du mercure métallique semble être remarquablement lente. Leur injection dans les muscles y détermine des phénomènes inflammatoires qui fixent pendant longtemps les

médicaments injectés. Les nombreux travaux sur cette question de l'absorption ont montré un fait intéressant et qui paraît général : le retour à l'état métallique de différents sels injectés : calomel, salicylate et même bi-iodure, (sel soluble) dont les foyers d'injection ont été trouvés parsemés de fines gouttelettes de mercure.

B. ELIMINATION.

Les *sels solubles*, après injection intra-musculaire, apparaissent rapidement (4 à 5 heures) dans les urines, atteignent vite un maximum après lequel ils s'abaissent progressivement, suivant une courbe régulière.

Les *sels insolubles* ont au contraire une courbe beaucoup plus irrégulière, correspondant sans doute à des périodes de rétention et de décharge, ce qui explique certaines infidélités de leur action et aussi leur nocivité (stomatites).

3° Bismuth

A. ABSORPTION ET LOCALISATION.

L'absorption est, comme avec le mercure, bien plus rapide avec les préparations solubles qu'avec les préparations insolubles. Celles-ci se déposent dans les muscles sous forme d'un précipité qui y persiste un temps extrêmement long (Sazerac et Levaditi) : en effet, Levy-Bing, Belgodère et Auclair ont pu déceler par la radioscopie, deux mois après les injections, des nodules opaques dans les régions fessières ; Pomaret a, par ailleurs, retrouvé, à l'autopsie d'un sujet traité deux mois auparavant par du quiniobismuth des dépôts abondants de bismuth dans les muscles fessiers. Nous verrons que ces faits concordent avec la durée considérable de l'élimination urinaire du bismuth injecté sous forme de préparation insoluble.

Il faut retenir en outre qu'il y a entre les diverses préparations bismuthiques des différences importantes d'absorption, qui tiennent sans doute à la vitesse d'ionisation *in vivo*, et qui interviennent dans la tolérance, l'activité et la rapidité d'élimination de divers produits, considérations sur lesquelles nous reviendrons tout à l'heure.

Le bismuth se retrouve dans le *sang*, dans la *bile* (Demelin) ; il se localise dans le *foie*, le *rein*, la *rate*, le *cerveau*, les glandes salivaires.

Le *passage du bismuth dans le liquide céphalo-rachidien* a été signalé en quantité appréciable dans le liquide céphalo-rachidien d'un malade atteint de méningite syphilitique et qui avait reçu trois injections intra-musculaires de Trépol, par Aubry et Demelin. Le fait était d'un très gros

intérêt, car l'on connaît l'imperméabilité des méninges aux différents médicaments antisyphilitiques, et les auteurs n'ont pas manqué de rapprocher ce fait des bons résultats obtenus avec les sels de bismuth dans certains cas de syphilis nerveuse. Les arsénobenzènes ne filtrent en effet que très peu dans le liquide céphalo-rachidien et l'on n'en peut guère retrouver que deux milligrammes après injection intra-veineuse de 0,90 de 914. (Sicard et Bloch). Par contre, le passage plus abondant du bismuth semblait, *a priori*, bien faire augurer de son activité thérapeutique. Malheureusement, ces recherches nous semblent devoir être reprises : cette présence du bismuth dans le liquide céphalo-rachidien nous paraît être au moins inconstante, car, si quelques auteurs ont pu parfois la signaler, nous ne l'avons nous-même *jamais retrouvée*, par des examens pratiqués suivant la technique de Léger modifiée par Aubry, et après plusieurs injections de sels insolubles et de sels solubles en injections intra-veineuses et intra-musculaires ; les prélèvements ont été pratiqués 2 heures, 10 heures, 24 heures, 48 heures et plusieurs jours après la dernière injection ; les malades examinés ont été cependant variés : syphilitiques sans lésions nerveuses, tabétiques avec réaction méningée, paralytique général, méningite syphilitique aiguë avec liquide puriforme à formule polynucléaire.

B. ELIMINATION.

Le bismuth a pu être retrouvé dans la *salive* (Dalinsky) la *bile*, la *sueur*, et surtout les *matières fécales* et l'*urine*. L'élimination urinaire est particulièrement intéressante à étudier ; elle est différente avec les diverses préparations.

Après *injections de sels insolubles*, le bismuth apparaît la 20^e heure après l'injection, et persiste longtemps (20 à 25 jours) après arrêt du traitement.

Après *injections intra-musculaires de sels solubles*, l'apparition est beaucoup plus rapide (2^e heure) ; le maximum est atteint le premier jour (12^e à 15^e heure) puis la courbe décroît lentement.

Milian et Cuny ont étudié l'élimination comparée entre les sels insolubles (trépol) et un sel soluble (éther-sel de Mouneyrat) employés tous deux en injection intra-musculaire à la même dose en bi-métal en *dosant* l'élimination quotidienne du bismuth. Ils ont constaté ainsi : 1^o qu'après injection de 0,20 de Trépol (0,128 bi métal) ; il a été éliminé : au bout de 24 heures, 2/25 du bismuth injecté ; au bout de 4 jours, un peu moins de 1/5.

2^o Qu'après injection de 0,40 de bi-soluble (0,120 bi-métal), il a été éliminé : au bout de 24 heures, 2/18 du bismuth injecté ; au bout de 4 jours, un peu moins de 1/3.

Il y a donc avec les *sels solubles* une *élimination plus rapide*, corollaire d'une absorption plus massive.

Nous avons, à notre tour, étudié l'élimination des *préparations colloïdales* de bismuth (Colmuthol) comparées à celles des préparations solubles et insolubles. Les résultats des dosages du bismuth éliminé nous ont montré que les préparations colloïdales se rapprochaient par leur rapidité d'élimination des sels solubles.

Après injection intra-musculaire de 0,05 de bi-métal, apparition dans l'urine la 5^e heure, maximum la 20^e heure, puis décroissance progressive.

Après injection intra-veineuse de 0,03 de bi-métal, l'élimination est extraordinairement rapide : apparition très nette une heure après, maximum 5 heures après, disparition dès la 16^e heure.

Ces considérations sur l'absorption et l'élimination des différentes préparations bismuthiques sont particulièrement intéressantes, car elles nous expliquent les grosses différences en bismuth métal que nous trouverons dans la *posologie* des différentes préparations bismuthiques, à tolérance et à efficacité égales.

En effet, à ne considérer que la dose de bismuth introduite sous la peau, on ne s'explique pas ces différences, et Hudelo et Rabut ont pu en effet observer « que l'activité d'une préparation n'est pas toujours en rapport avec la quantité de bismuth qu'elle contient ». Le fait est exact en lui, mais il demande à être interprété : il s'agit en effet de considérer non pas la quantité de bismuth déposée en une injection, mais la *quantité absorbée* dont la vitesse varie avec chaque préparation, ainsi que nous l'a confirmé l'étude de l'élimination urinaire ; en considérant cette vitesse d'absorption, l'activité spirillicide est bien proportionnelle à la quantité de bismuth, et c'est bien ce bismuth qui agit en tant que bi-métal lui-même, en dehors de toute combinaison clinique de ses dérivés, ainsi que l'ont bien montré Sazerac et Levaditi en expérimentant le bismuth précipité (néo-trépol) et les auteurs qui ont employé les bismuth colloïdaux.

A la lumière de ces considérations, on comprend fort bien qu'une injection de 0,40 d'oxyde de bismuth, qui correspond à la grosse dose de 0,34 de bi-métal, puisse être tolérée, en raison de la lenteur de son absorption, tandis que l'on ne peut guère injecter que 0,05 à 0,010 de bi-métal avec des préparations solubles ou colloïdales, ou même avec d'autres préparations insolubles dont l'absorption est plus rapide que celle des oxydes.

Il en est en somme avec le bismuth comme avec le mercure.

Il doit en résulter que les préparations rapidement absorbées doi-

vent être aussi actives à des doses moindres, et même que leur rapidité d'action doit être supérieure. C'est ce que Milian a constaté (préparation soluble de Mouneyrat) ainsi que d'autres auteurs (Jeanselme, Pomaret, Didry, etc...) avec les sels solubles et nous-même avec des préparations colloïdales. Ces résultats cliniques corroborent du reste les résultats expérimentaux que nous avons étudiés déjà.

Une dernière déduction s'impose : les injections de préparations vite absorbées (solubles, colloïdales) qui se font à doses peu élevées, étant plus vite éliminées, doivent être faites à intervalles plus rapprochés.

LES MÉTHODES ET LES DOSES

La connaissance des doses tolérées et des doses toxiques correspondant à chacun des médicaments nous permet d'entreprendre l'étude de leurs méthodes d'administration et de leurs doses.

Le nombre des préparations, la diversité de leur mode d'introduction laissent prévoir que ces méthodes sont nombreuses : elles sont en effet modifiables à l'infini ; nous signalerons les principales et les plus employées actuellement, nous réservant d'étudier plus loin le choix à faire entre ces différentes méthodes, l'accord étant encore loin d'être fait entre leurs protagonistes respectifs.

I. — ARSÉNOBENZÈNES

Dans l'arsénothérapie, les principes essentiels des différentes méthodes gravitent autour des deux questions primordiales suivantes :

- 1° *La question des doses massives ou fractionnées ;*
- 2° *La question de la voie d'introduction trans cutanée ou intra-veineuse ;*

De multiples combinaisons ont pu être ainsi envisagées ; mais en fait, on peut très facilement distinguer deux tendances principales qui sont :

A) *Les méthodes des doses massives, pratiquées surtout par voie intra-veineuse ;*

B) *La méthode des doses fractionnées, pratiquées surtout par voie sous-cutanée.*

A. — Méthode des doses massives

C'est cette méthode des *doses massives intra-veineuses espacées*, qui est actuellement préconisée par la très grande majorité des syphiligraphes.

Elle a pour but d'atteindre le plus vite possible, (mais en prenant certaines précautions) la dose stérilisante idéale (Milian) normale (Leredde), qui, nous l'avons vu, peut être atteinte, chez l'homme, avec les arsénobenzènes, et se trouve encore loin de la dose toxique.

Cette *dose maxima, idéale*, atteindra au moins un *centigramme de 606*, ou un *centigramme et demi de 914* par kilogramme ; il est essentiel en effet de tenir compte du poids du sujet et de varier ainsi la dose maxima plutôt que de fixer une dose limite plus ou moins forte pour l'homme ou pour la femme.

L'*intervalle* entre deux injections sera, en principe, assez long pour laisser à la plus grande partie du médicament le temps de s'éliminer, et dans ce but on comptera environ sur une élimination de 0,10 de 606 et 0,15 de 914 par jour ; mais il sera assez réduit pour qu'il n'y ait pas de période intercalaire pendant laquelle les parasites pourraient repululer. Ces intervalles pourront donc être réduits au début à deux jours, puis à trois pour atteindre enfin à cinq ou sept jours suivant les doses et les auteurs,

La *dose totale* de médicament injecté en une série doit être, de l'avis unanime, élevée ; les injections à la dose massive seront donc répétées jusqu'à un total de 3 à 5 grammes de 606 ou 5 à 7 grammes de 914.

Tels sont les principes généraux ; suivant la rapidité de l'attaque, la progression des doses, etc... on peut distinguer deux sortes de technique :

1° TECHNIQUE DES DOSES PROGRESSIVEMENT CROISSANTES.

C'est la technique de beaucoup la plus employée en France : cette progression constitue une conduite prudente, qui (au détriment peut-être de la rapidité de la stérilisation) a pour but : d'une part d'éviter les grosses réactions de l'organisme infecté survenant après la première injection, réactions dites d'Herxheimer (sur lesquelles nous reviendrons) et qui sont d'autant plus violentes et dangereuses que la première injection est plus forte ; et d'autre part de tâter la tolérance du malade à l'égard d'un médicament pour lequel les idiosyncrasies sont fréquentes.

Selon les auteurs, et selon aussi l'étape de l'infection syphilitique comme nous le verrons, la progression est plus ou moins rapide ; et l'on pourra adopter l'une des méthodes suivantes :

a) *Méthode lente* (Leredde). C'est la plus prudente, car on peut graduer la dose suivante d'après les réactions du malade à chaque dose précédente. La série sera, par exemple, ainsi ordonnée : (pour un homme de 60 kilogr.).

1 ^{re} injection :	0,10 à 0,15	de 914 ; 0,05 à 0,10 de 606 ;
2 ^e »	(2 à 3 jours après) :	0,20 de 914 ; 0,15 de 606 ;
3 ^e »	(3 à 4 jours après) :	0,30 de » ; 0,20 de »
4 ^e »	(4 à 5 jours après) :	0,45 de » ; 0,30 de »
5 ^e »	(7 jours après) :	0,60 de » ; 0,40 de »
6 ^e »	» :	0,75 de » ; 0,50 de »
7 ^e et suivantes	» :	0,90 de » ; 0,60 de »

Jusqu'à la dose de 6 à 7 gr. de 914 et 4 à 5 de 606, si les injections sont bien tolérées.

b) *Méthode rapide* (Milian). Elle permet d'attaquer l'infection avec plus de vigueur, en la disposant par exemple ainsi :

1^{re} injection : 0,30 de 914 ; 0,20 de 606 ; puis augmenter de 0,15 de 914 et de 0,10 de 606, en pratiquant une injection tous les 5 jours (Milian) ; de sorte qu'on aura la progression suivante :

914 : 0,30 — 0,45 — 0,60 — 0,75 — 0,90 (4 à 5 fois)
606 : 0,20 — 0,30 — 0,40 — 0,50 — 0,60 »

La progression pourra être encore plus rapide dans certaines circonstances où il faut frapper fort et vite ; ou procéder alors ainsi :

1^{re} injection : 0,30 de 914 ; 0,20 de 606, après avoir fait ou non la veille une faible injection de 0,05 pour tâter la susceptibilité du malade ;

2^e injection : 0,60 de 914 ; 0,40 de 606, si la première a été bien tolérée ;

3^e injection : 0,90 de 914 ; 0,60 de 606, à répéter tous les 7 jours jusqu'à la dose totale qu'on s'est fixée.

2^o TECHNIQUE DES DOSES FORTES D'EMBLÉE.

A) *La technique primitive d'Ehrlich* employait cette méthode des doses fortes d'emblée qu'on répétait trois à quatre fois, en espaçant chaque injection de semaine en semaine. Cette méthode qu'on a trouvée trop brutale et trop courte est actuellement à peu près abandonnée en France.

B) *Une technique récente à doses fortes d'emblée et rapprochées* vient cependant d'être préconisée par Pollitzer et de nombreux autres auteurs américains.

Dans cette méthode :

1^o les doses sont maxima d'emblée : 0,90 de 914 : 0,60 de 606 ;

2^o les injections sont répétées tous les jours ou tous les deux jours à pareilles doses ;

3^o le nombre des injections est de trois ;

4^o la dose totale est donc de 2,70 de 914, de 1,80 de 606.

Quelques précautions spéciales sont prises avant la cure : purgation la veille ; repos après injection ; repas léger 6 à 8 heures après. Une surveillance active est de rigueur : mais une élévation importante de température, une albuminurie assez marquée sans cylindres épithéliaux ou granuleux abondants ne contre-indiquent pas l'injection suivante.

Cette série d'attaques est suivie immédiatement d'un traitement mercuriel par les sels insolubles d'une durée de 8 semaines ; ensuite, sans arrêt de traitement, trois autres cures arsenicales semblables chacune suivies de cures mercurielles, sont instituées la première année.

Cette méthode, qui serait d'après ses protagonistes moins dangereuses que les autres, aurait sur elle l'avantage de la stérilisation brutale, évitant aussi les arséno-résistances, que favoriseraient au contraire les méthodes progressives habituelles (1). Elle n'a pas encore été largement expérimentée en France ; *a priori* elle semblerait indiquée dans la recherche de l'abortion et de la stérilisation d'une syphilis toute récente, plus dangereuse à la période de généralisation, et contre-indiquée chez les malades atteints de syphilis nerveuses ou viscérales, chez qui les accidents les plus graves seraient vraisemblablement à craindre (Gougerot).

La voie sous-cutanée ou intra-musculaire, qui est la voie habituelle des doses fractionnées, peut d'après certains auteurs être employée aussi avec la méthode des doses massives, dont la voie de choix est cependant, comme nous l'avons vu, la voie intra-veineuse. On pourrait ainsi injecter, en suivant une technique à doses progressivement croissante :

1° *Sulfarsénol : sous cutané* : 0,12 1^{er} jour ; 0,24 3 jours après ; 0,36, 4 jours après ; 0,48, 5 jours après ; puis tous les 7 jours : 0,60 ; 0,72 (et davantage suivant le poids du malade) dose répétée jusqu'à obtention d'une dose totale suffisante ;

2° *Eparséno intra-musculaire*. — En observant un rythme analogue : 1 cc ; 1 cc 5 ; 2 cc ; 3 cc ou 4 cc répétés jusqu'à un total de 26 à 30 cc.

Mais en pratique, l'élément *douleur* aux points d'injection est un facteur, qui, à partir de certaines doses, prend une telle importance qu'il est bien difficile de terminer par voie sous-cutanée une série à des doses vraiment massives. On est en réalité toujours poussé à diminuer les grosses doses. En principe, l'injection peut cependant être divisée en deux parties, dès qu'on arrive aux doses assez fortes, et l'on peut ainsi in-

(1) Cette opinion est loin d'être partagée par la majorité des auteurs.

jecter, dans la même séance, 2 cc. d'éparséno ou 0,48 de sulfarsénol dans chaque fesse, ce qui fait une dose totale massive d'arsenic.

Mais, en réalité, la plupart des auteurs qui emploient la méthode sous-cutanée ou intra-musculaire préfèrent rapprocher les injections et ne pas dépasser certaines doses. Ainsi, la méthode se transforme et consiste à injecter des *doses moyennes* assez rapprochées (0,48 à 0,36 de sulfarsénol deux à trois par semaines par exemple), et nous verrons que de nombreux auteurs considèrent ces doses moyennes comme tout à fait insuffisantes dans la recherche de la stérilisation de la syphilis.

En réalité, l'on se rapproche ainsi de la technique des doses fractionnées que nous allons étudier maintenant.

B. — Méthodes des doses fractionnées

Cette méthode, qui utilise de préférence la *voie sous-cutanée* ou *intra-musculaire*, a été d'abord employée par le traitement des syphilis viscérales (Labbé et Gendron) des syphilis infantiles (Poulard) des syphilis nerveuses (Sicard).

Mais son champ d'action a été dans ces dernières années de plus en plus étendu, si bien qu'elle compte actuellement des partisans qui la préconisent dans le traitement de la syphilis à toutes les périodes, car elle constitue pour eux un traitement d'assaut aussi efficace que la méthode des injections massives intra-veineuses. Nous reviendrons sur ce sujet, mais nous signalerons déjà que cette tendance est vivement combattue par de nombreux auteurs, et en particulier par la plupart des syphiligraphes.

Cette méthode consiste à injecter *tous les jours* ou *tous les deux jours* des doses maxima (qu'on peut injecter d'emblée ou atteindre progressivement) de : 0,15 à 0,20 de 606 ; 0,30 de 914 ; 0,24 à 0,36 de sulfarsénol ; 1 cc. à 1 cc. 5 d'éparséno (0,12 à 0,15).

On peut aussi atteindre des doses hebdomadaires élevées (0,84 d'éparséno en 15 jours, correspondant à 1,70 de 914).

La dose totale doit être aussi élevée que par la méthode des doses massives, plus élevée même dans certains cas de syphilis nerveuses (Sicard).

II. — MERCURE

Avec le mercure, comme avec le bismuth, nous avons vu qu'on ne saurait arriver, malgré l'emploi des doses intensives, à la dose stérilisante, et qu'il fallait de toute nécessité recourir à la *méthode des doses*

fractionnées. Il n'y aura donc pas comme avec les arsénobenzènes de discussion entre les partisans des méthodes massives et fractionnées ; tous les auteurs sont d'accord cependant pour donner les différentes préparations aux doses les plus hautes que l'organisme peut tolérer, car mené avec les doses fractionnées *l'effet thérapeutique reste proportionnel à la dose*.

Aussi c'est sur un autre point que les méthodes diffèrent : sur la nature *soluble ou insoluble des préparations injectées*. Les discussions sur ce sujet durent depuis de longues années. Nous verrons qu'en réalité elles ont chacune leurs avantages, leurs inconvénients et aussi leurs indications respectives.

A. Préparations solubles :

a) MÉTHODE DES INJECTIONS INTRA-MUSCULAIRES.

Elle consiste à injecter *tous les jours* 0,02 à 0,04 de *benzoate de Hg* ou de *biiodure de Hg*, comme dose minima, ou si possible 0,04 à 0,06 tous les deux jours. Cette méthode ne présente aucun danger, on peut s'arrêter au moindre signe d'intoxication. Mais comme il faut prolonger la série pendant plusieurs semaines, les douleurs aux lieux d'injections deviennent très souvent pénibles. De plus l'action médicamenteuse n'est pas très rapide.

b) MÉTHODE DES INJECTIONS INTRA-VEINEUSES.

Elle emploie le *cyanure de mercure* qu'on injecte à la dose quotidienne de *un centigramme*, à *un centigramme et demi* ; la dose quotidienne de deux centigrammes est rarement donnée sans entraîner des troubles intestinaux ou de la stomatite. La série doit être de vingt à trente injections. L'action thérapeutique est rapidement efficace, mais instable ; il est donc de toute nécessité de recourir après une dizaine de jours de repos à une série de 20 injections analogue à la première.

c) MÉTHODE INTENSIVE.

Etudiée par Robin, Dufour, elle a été reprise récemment par Bory, sous une forme nouvelle : *Traitement d'attaque intensif à doses progressives par le mercure*. A cet effet Bory a réalisé une solution concentrée de *benzoate de Hg* (à 3 0/0) qui serait tolérée par les parois veineuses, et qu'il injecte à doses progressives les premiers jours par voie intra-veineuse, les derniers jours par voie intra-musculaire. On peut arriver ainsi, en surveillant le malade de très près, en faisant nettoyer très soigneusement dents et gencives, en donnant en même temps bismuth et

opium par la bouche pour lutter contre les phénomènes intestinaux, à faire tolérer successivement : 0,015, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07 tous les jours, 0,08 puis 0,09 de benzoate tous les deux à trois jours, suivant tolérance ; la série comprend 16 injections en un mois avec 1 gr. 15 environ de sel mercuriel.

Ce traitement, très actif, mais astreignant (une injection quotidienne ou tous les deux jours) et qui demande une très grande surveillance ne peut être qu'un traitement d'exception.

B. Préparations insolubles :

Cette méthode emploie soit le *calomel* en doses hebdomadaires de cinq à dix centigrammes, soit l'*huile grise* à la dose de huit centigrammes ; chaque série comprend 8 injections et si possible 10 ou 12 ; mais tout dépend de la tolérance. La première méthode est la plus active, mais elle est douloureuse. La deuxième est, avec un bon produit, presque toujours indolore ; et si elle n'est pas très rapide au début, elle est bientôt extrêmement active ; en outre cette action se *prolonge* sans interruption et également intense pendant de longs mois, grâce à la facilité d'administration du médicament ; enfin, après cessation, l'expérience a montré que cette action était *durable*.

Elle n'est cependant pas sans dangers, que nous étudierons plus loin (stomatites graves en particulier), et c'est à cause de ces dangers que de nombreux auteurs repoussent formellement cette méthode aveugle « véritable hérésie pharmacologique » (Gaucher) qui livre à l'organisme des doses toxiques dont la répartition est soumise au hasard, le mercure restant parfois longtemps enkysté, pour donner lieu tout à coup à une décharge très rapide et mortelle.

Ces cas déplorables, rares à la vérité, n'empêchent pas que, grâce à son pouvoir d'action universellement reconnu, et sa facilité d'administration, l'huile grise ne soit une des préparations mercurielles les plus employées dans le traitement de la syphilis.

Telles sont les deux grandes méthodes d'administration du mercure ; elles ont chacune leurs indications sur lesquelles nous reviendrons.

III. — BISMUTH

Il est impossible d'employer, avec le bismuth comme avec le mercure, les *doses stérilisantes*, qui, ainsi que nous l'avons vu, relativement près des doses toxiques, restent encore bien au-dessus des doses tolérées : les doses seront donc ici aussi des *doses fractionnées*.

Comme avec le mercure également les deux méthodes principales consistent à employer les *préparations insolubles* ou les *préparations solubles*.

Les *doses* indiquées pour les différentes préparations bismuthiques (exprimées en bi-métal) sont très variables : Nous avons vu qu'il fallait chercher la cause de ces discordances dans les différences d'absorption et d'élimination et nous savons aussi que, malgré les apparences, le bismuth, de même que le mercure, agit en tant que métal, enfin que l'action thérapeutique est proportionnelle à la quantité de bismuth métal (absorbé, sinon injecté).

Les doses seront donc, avec chacune des préparations, aussi élevées que possible.

A. Préparations insolubles :

Elles sont, et de beaucoup, les plus employées ; se font en injections intra-musculaires profondes aux lieux d'élection, leur posologie et la répétition des doses varie un peu avec chaque auteur :

1° *Tartrobismuthates* (trepol) :

a) 0 gr. 20 (ou 2 cc.) tous les trois ou quatre jours, soit : 0,20 de bi-métal par semaine ; par séries de quinze injections ; soit 3 grammes (ou 1,50 de bi-métal) (Sazerac et Levaditi, Hudelo et Rabut, Cl. Simon) de vingt à vingt quatre (2 gr. 80 bi-métal) (Milian).

b) Ou bien 0,30 (1 cc.) soit 0,15 de bi-métal une seule fois par semaine, 8 à 9 injections par série (J. Nicolas, G. Massia et Gaté).

c) On peut arriver à des doses plus fortes 0,20 et même 0,30 trois fois par semaine (soit 0,45 de bi-métal par semaine), mais la stomatite est trop fréquente à ces doses (Milian, Cl. Simon). Les doses de 0,10 deux fois par semaine (soit : 0,10 de bi-métal par semaine) sont par contre manifestement trop faibles (Cl. Simon).

2° *Oxydes de bismuth* (Curaluès, Spirillan).

a) 0,30 (ou 3 cc.) tous les trois jours, soit 0,60 de sel et 0,50 de bi-métal par semaine ; 12 injections par série, soit 3.60 de sel et 3 gr. de bi-métal (Spirillan).

b) On peut injecter davantage 0,40 tous les trois ou quatre jours (soit 0,68 bi-métal par semaine) ; mais ce sont là des doses fortes qui nécessitent une grande surveillance des malades hospitalisés (Cl. Simon).

c) Quelques auteurs injectent seulement 0,40 ou 2 cc. tous les 3 ou 4 jours (0,32 bi-métal par semaine) (Hudelo et Rabut).

3° *Iodobismuthate de quinine* (Quinby, Rubyl).

a) 0,30 (3 cc.) (0,06 bi-métal) tous les trois à quatre jours, soit par semaine 0,60 de sel (0,12 bi-métal). 10 à 25 injections par série (Hudelot, Rabut), 18 à 20 (Milian).

b) Ou 0,30 (3 cc.), (0,06 bi-métal), tous les deux jours, soit par semaine 0,90 de sel (0,18 bi-métal ; série de 12 injections ; puis deuxième série de 8 injections, à raison d'une par semaine pendant deux mois ; (en tout 20 injections) (Lortat, Jacob et Roberti).

B Préparations solubles :

Ces préparations se font toutes également par voie intra-musculaire profonde ; mais quelques-unes d'entre elles sont utilisables aussi par voie intra-veineuse.

I. — MÉTHODE INTRA-MUSCULAIRE :

1° *Benzo-bismuth* (Grenet et Drouin).

0,20 de sel (0,04 bi-métal) tous les deux jours, soit par semaine 0,60 de sel (0,12 bi-métal) ; séries de 15 à 20 injections.

2° *Ether-sel de Mouneyrat* (Milian) (30 0/0 bi.).

0,40 sel (0,12 bi-métal) tous les 4 jours ; ou 0,20 tous les deux jours (0,06 bi-métal), soit par semaine 0,80 (0,24 bi-métal) ou 0,60 (0,18 bi-métal).

3° *Tartrobismuthate soluble*.

0,10 de sel (0,05 bi-métal) tous les deux jours, soit par semaine 0,30 de sel (0,15 bi-métal) ; série de 12 à 15 injections (Jeanselme et Chevallier) ; mais souvent on est obligé dès la 2^e ou 3^e semaine d'abaisser à 0,05 par injection (J. Nicolas, G. Massia et J. Gaté).

4° *Tartrobismuthate en milieu soufré* (sigmuth). 0,20 de sel (2cc.) (0,05 bi-métal) tous les trois ou quatre jours ; soit par semaine 0,40 de sel (0,10 bi-métal) séries de 15 à 20 injections (de 75 à 1 gr. bi-métal) (Pautrier).

C. — Préparations colloïdales

Colmuthol.

0,05 (bi-métal tous les trois ou quatre jours) ; soit par semaine 0,10 bi-métal.

Ou 0,04 (bi-métal) tous les deux jours ; soit par semaine 0,12 bi-métal.

Séries de 15 à 30 piqûres, soit 0,75 à 1 gr. bi-métal (A. Louste et G. Barbier).

II. — MÉTHODE DES INJECTIONS INTRA-VEINEUSES.

Considérée d'abord comme impraticable, en raison de la toxicité de certaines préparations expérimentées par cette voie, cette méthode a pu être employée par la suite avec certaines préparations solubles et colloïdales. Ces préparations sont cependant toujours beaucoup plus toxiques par cette voie que par voie sous-cutanée (voir p. 21) mais du moins avec certaines des quelques préparations que nous allons signaler, la dose toxique est assez élevée pour qu'on puisse injecter chez l'homme des doses tolérées assez élevées pour être efficaces. Nous apprécierons plus loin le degré de cette efficacité.

Parmi les sels solubles :

1° *Le benzobismuth* serait injectable dans les veines à des doses thérapeutiques ; mais les résultats cliniques ayant été jugés inférieurs, les auteurs ont abandonné cette méthode, pour lui préférer la voie intramusculaire.

2° *Le tartrobismuthate en milieu soufré* (sigmuth) a été au contraire utilisé par de nombreux auteurs. Il peut être injecté aux mêmes doses que par voie intra-musculaire, soit 0,20 sel (0,05 bi-métal) par injection ; ces doses sont répétées 2 fois par semaine en moyenne ; les séries sont de 15 à 20 injections.

Parmi les préparations colloïdales :

1° *Ionoïdes de bismuth* (Fouard), ont été préparées spécialement pour la voie intra-veineuse.

Début progressif des injections, qui seront répétées tous les deux jours : D'abord 1 ampoule (de 4 cc.) (soit 0,008 bi-métal) puis 2 ampoules (0,016) ; puis 3 ampoules (0,024) ; enfin 4 ampoules (0,032) (rarement 5 ampoules, soit 0,04 bi-métal) ; qu'on répète 3 fois par semaine : soit 0,10 de bi-métal pour semaine environ (Lacapère et Galliot).

2° *Colmuthol*

Début progressif : 0,01, puis 0,02 et 0,03 de bi-métal par injection ; à répéter tous les deux jours à 0,03, soit 0,10 environ de bi-métal par semaine (Nous avons pu faire 0,05 par injections répétées trois fois par semaine).

*
* *

Telles sont les diverses méthodes utilisées avec chacun des médicaments. Nous reviendrons sur le choix qu'il y a lieu de faire entre elles après avoir étudié leur activité et leurs inconvénients respectifs.

ACTIVITÉ THÉRAPEUTIQUE DANS LA SYPHILIS HUMAINE

Pour juger de la puissance thérapeutique de chacun des agents antisyphilitiques, nous aurons non seulement à étudier *leur puissance de cicatrisation et de guérison cliniques* des multiples lésions syphilitiques, cutanées, muqueuses, viscérales ou nerveuses, mais encore leurs action sur *l'évolution de l'infection syphilitique* en elle-même, qu'il est possible d'apprécier par l'étude suivie *de la séroréaction* de Bordet-Wassermann, et par *l'observation prolongée* scrupuleuse de nombreux malades, ce qui nous conduira à étudier les possibilités de *récidives*, ou encore de *stérilisation* (et réinfection), après les divers traitements,

Nous ajoutons enfin à ce chapitre l'étude très importante des lésions et des syphilis *résistantes* aux différents médicaments.

A. — ACTION SUR LES MANIFESTATIONS CLINIQUES

I. — Accidents cutanés et muqueux

(Primaires, Secondaires, Tertiaires)

A. — MERCURE

L'influence du traitement mercuriel sur les lésions cutané-muqueuses est appréciée de façon toute différente, ce qui tient certainement au mode de traitement et en particulier à sa vigueur, que certains auteurs ont tenté dans ces dernières années d'augmenter considérablement ; nous envisageons séparément les deux cas.

a) TRAITEMENT MERCURIEL « ORDINAIRE ».

1° *Chancre*. — Le traitement général, écrit Fournier (1) n'exerce souvent qu'une action bien médiocre sur les chancres de forme com-

(1) *Traité de la syphilis* T. I, f. 1.

mune », et on sait que ceux-ci persistent en moyenne quatre à six semaines avant de commencer à se cicatriser ! Les doses employées étaient, il est vrai, faibles ; et le plus souvent l'administration se faisait par voie buccale.

Actuellement, grâce au traitement par injections intra-musculaires ou intra-veineuses, l'influence du traitement se fait sentir d'une manière tout autre, et l'on obtient souvent soit par les injections hebdomadaires de calomel ou quotidiennes de cyanure de mercure intra-veineux, la cicatrisation des *chancres érosifs* commun dans des délais qui ne dépassent que de quelques jours la durée de cicatrisation des mêmes chancres traités par les arsénobenzènes. Les chancres *ulcéreux* et à *tendance phagédénique* sont, d'ordinaire, nettement influencés par le traitement mercuriel.

2° *Syphilides cutanées et muqueuses*. — D'une manière générale, les lésions sont longues à disparaître, d'où l'importance des traitements locaux, malgré lesquels les malades restent longtemps contagieux, fait important au point de vue social.

Les *plaques muqueuses* érosives, ulcéreuses ou hypertrophiques sont, en effet, souvent persistantes et tenaces ou récidivantes, malgré un traitement mercuriel continu, surtout chez certains sujets (alcooliques, débilisés, fumeurs), d'où le danger des contaminations possibles, qui nous le verrons est si réduit en général avec les arsénobenzènes et le bismuth.

La *roséole* est souvent assez peu influencée ; les *papules* persistent longtemps ; les *syphilides péripilaires* acnéiformes ou profondes offrent une résistance considérable au traitement mercuriel et persistent des semaines et des mois : les lésions *ulcéreuses* sont souvent rebelles et nécessitent l'adjonction de l'iodure de potassium, de cacodylate de soude. Quant aux *syphilis malignes précoces* proprement dites, elles sont presque insensibles au mercure ; nous y reviendrons.

b) TRAITEMENT INTENSIF.

Les résultats seraient tout différents pour les auteurs qui ont préconisé cette méthode et L. Bory, notamment, donne le résultat suivant, après mise en œuvre de son traitement d'attaque.

Les *chancres* ordinaires cicatrisent en *six à huit jours* ; le chancre à *tendance phagédénique* en 15 à 20 jours.

Les *syphilides ulcéreuses* et *hypertrophiques* disparaissent également très vite, en un délai de 3, 4, 6 ou 7 jours suivant les cas. Mais, même à ces doses, il est relativement fréquent de rencontrer des lésions graves ou malignes, sur lesquelles nous reviendrons, qui résistent au mercure.

Ces résultats approchent en effet ceux obtenus avec l'arsenic ; mais c'est là, il faut le dire, une méthode intéressante qu'on ne peut employer que dans certaines circonstances, chez des malades hospitalisés, surveillés de près, qui ne supporteront pas tous un pareil traitement. En outre il faut savoir qu'il existe des *lésions spécifiques graves* ou *malignes* (sur lesquelles nous reviendrons) qui résistent au mercure même employé à ces fortes doses, et qui guérissent très vite au contraire par l'arsenic ou le bismuth.

B. — ARSENIC.

Les effets du traitement arsenical sur les lésions syphilitiques en général sont supérieurs à ceux du traitement mercuriel. Ces résultats rapides s'obtiennent avec toutes les méthodes et tous les arsénobenzènes, avec cependant certaines différences que nous exposerons en fin de chapitre.

1° CHANCRE ET ADÉNOPATHIE PRIMAIRE.

L'influence du traitement peut être considérée suivant plusieurs points de vue :

a) *Les tréponèmes* deviennent plus rares, moins mobiles puis ne sont plus retrouvés à la surface des chancres : leur disparition est souvent constatée le lendemain de la première injection, si celle-ci n'est pas trop faible (0,30 de nov. par ex.) avec cependant des variantes de *quelques heures à quelques jours* suivant les auteurs, les doses et les malades.

b) *La cicatrisation* est très rapide ; elle dépend cependant de la taille et de la nature du chancre : le chancre érosif de petite taille est cicatrisé en 4 à 5 jours ; le chancre érosif moyen en 6 à 8 jours ; le chancre ulcéreux en 10 ou 15 ; le chancre phagédénique, en 20 à 25 ; à condition d'employer un traitement intensif.

c) *La disparition de l'induration sous-jacente* est beaucoup plus longue à se montrer ; elle est très progressive, en général, et souvent sa trace est décelable pendant des mois (Guénot). Et ceci indique bien la nécessité de la prolongation du traitement, car dans ce nodule peuvent persister des tréponèmes, susceptibles de se remettre en activité, après la fin du traitement (chancre redux) ou plus exceptionnellement pendant le traitement (réulcération du chancre). Cette lenteur (ou quelquefois cette absence) d'action du traitement sur la partie profonde de l'accident primitif serait due pour Emery à la nature des lésions histopathologiques, qui portent surtout sur les voies vasculaires, et qui tendent ainsi à l'isoler, en gênant plus ou moins l'atteinte des tréponèmes.

d) *L'adénopathie primaire* est lentement modifiée, sauf au début, surtout s'il y a une réaction subinflammatoire, la diminution est alors rapide au début puis l'état devient presque stationnaire et des ganglions durs persistent pendant des mois. Les *lymphangites*, les *volumineux phimos* sont très longs à résoudre, et ce n'est qu'au bout de plusieurs semaines que le gland peut être découvert.

2° SYPHILIDES SECONDAIRES.

a) *Les syphilides muqueuses*, si tenaces parfois avec le mercure, disparaissent ici avec une merveilleuse rapidité dans l'immense majorité des cas, et dès le début ce fait fut remarqué et signalé comme le triomphe de l'arsénothérapie en même temps qu'un de ses principaux avantages au point de vue prophylactique. Leur disparition dépend aussi de leur nature : les *érosives* sont cicatrisées en 24 à 36 heures : les *ulcéreuses* en 5 à 8 jours ; les *hypertrophiques végétantes* sont asséchées en 3 à 4 jours, puis aplaties et résorbées en 8 à 10 jours.

b) *Syphilides cutanées.*

La roséole, souvent exacerbée après la première injection, est effacée en 5 à 10 jours.

Les papules et les éléments papulo-squameux ou croûteux sont toujours beaucoup plus lentes à disparaître surtout s'il s'agit d'éléments volumineux et confluents ; leur affaissement est alors progressif, mais l'action du médicament est néanmoins évidente et considérable sur ces éléments qui persistent d'une manière interminable sur les sujets non traités.

c) *Accidents cutanés particuliers et rebelles.*

Les arsénobenzènes ont sur ce groupe polymorphe d'accidents (bien moins fréquents) une action énergique d'autant plus intéressante que la médication mercurielle était contre eux toujours très lente et parfois impuissante. Parmi eux : Les *syphilides périlaires* acnéiformes ou surtout lichénoïdes étaient assez rebelles au Hg ; les arsénobenzènes au contraire les effacent rapidement (en 2 à 4 semaines).

Les syphilides secondaires malignes le Fournier (papulo-tuberculeuse, papuleuse exfoliatrice, papuleuse nigricante) sont également bien plus influencées par l'arsenic.

Quant aux *syphilides ulcéreuses*, elles peuvent apparaître au nombre de quelques-unes dans l'une des formes précédentes ; mais quand elles sont généralisées, il s'agit d'une forme spéciale, à laquelle on réserve le nom de *syphilis maligne précoce* (Queyrat), si particulière, au point de vue de son allure clinique et de sa résistance au traitement, que nous l'étudierons à part.

3^e SYPHILIS TERTIAIRE.

Les lésions *tuberculo-squameuses* ou *croûteuses* aussi bien que les *gommes* guérissent avec facilité, sans médication adjuvante ; les lésions *ulcéreuses* sont toujours plus longues à cicatriser, surtout quand elles sont étendues, mais l'action du médicament est considérable.

Les lésions rebelles de la période tertiaire, comme les *syphilides psoriasiformes palmaires et plantaires*, qui résistaient tellement au traitement mercuriel le plus intense et le plus prolongé, associé à un traitement local actif, disparaissent le plus souvent rapidement avec les arsénobenzènes.

Tels sont dans l'ensemble les résultats thérapeutiques obtenus avec les divers arsénobenzènes, mais suivant la nature de ceux-ci, et suivant aussi l'intensité des doses et leur voie d'introduction, on peut observer quelques différences de rapidité dans l'action.

a) DIFFÉRENCES D'ACTION DES DIVERS ARSÉNOBENZÈNES.

L'*arsénobenzol* ou 606 est encore pour de nombreux syphiligraphes (Queyrat, M. Pinard, Emery, Dubot etc...) le plus actif sur les accidents syphilitiques, même à doses relativement faibles pour Emery (0,30). Il est intéressant de rappeler, à ce point de vue que si on emploie le 606 et le 914 à doses égales d'*arsenic*, (0,10 de 606 qui contient 35 0/0 d'ar.) correspondant, on le sait, à 0,15 de 914 (qui n'en contient que 20 0/0), on a pu établir qu'au point de vue expérimental (spirillose des poules) il existe entre les deux produits une grosse différence d'activité : 1 gr. d'*arsenic* en 606 posséderait le même pouvoir spirillicide que 1 gr. 60 de 914 (Pomaret et V. P. Halyeska).

Le *novarsénobenzol* ou 914, d'action un peu moins rapide pour les auteurs précédents, le serait à peu près autant, pour de nombreux syphiligraphes, à condition d'employer des doses au moins équivalentes à une dose et demie de 606.

Le *galyl*, qui paraît aussi actif sur les accidents légers (chancres, plaques muqueuses ordinaires) serait notablement inférieur aux précédents quand on a à traiter des lésions profondes, où de fortes doses répétées sont nécessaires, doses qu'il est le plus souvent difficiles d'atteindre à cause de l'intolérance habituelle (Lacapère). La stabilité des résultats serait du reste plus précaire (Lacapère).

Le *sulfarsénol* est considéré par plusieurs syphiligraphes comme un peu moins actif que le 606 ou le 914 (Lacapère....). Emery dit cependant qu'à condition de l'employer d'une manière intensive (deux injections par semaine au moins) il lui a paru doué d'une activité considérable.

Nous reviendrons sur le sulfarsénol employé en injections sous-cutanées, en même temps que sur l'éparséno intra-musculaire.

b) DIFFÉRENCES SUIVANT L'INTENSITÉ DU TRAITEMENT.

Suivant que les doses du début sont élevées et rapprochées ou faiblement ascendantes et espacées, on note des différences appréciables dans la cicatrisation des lésions. En effet, quand on employait comme 1^{re} dose 0,30 à 0,40 de 606, la disparition des spirochètes était très rapide, souvent complète en quelques heures, et les cicatrises très rapides (Guénou) ; tandis qu'avec des doses faibles au début (0,10 ou 0,15 de 914 par ex.) trop espacées, il n'est pas rare de voir persister un certain temps les tréponèmes (dans un cas que nous avons observé récemment leur nombre et leur vitalité étaient considérablement augmentés deux jours après une injection de 0,15) et tarder la cicatrisation.

c) DIFFÉRENCES D'ACTION SUIVANT LA VOIE D'INTRODUCTION.

Il s'agit d'apprécier la valeur respective, si discutée, des injections sous-cutanées et intra-veineuses : au point de vue de leur action sur les accidents, qui nous intéresse seule pour le moment, les différences sont certainement moins sensibles que si l'on considère l'action sur la sérologie et l'évolution ultérieure de la syphilis, dont nous parlerons plus loin. Cependant cette action curatrice a été très diversement appréciée :

Les partisans des *injections sous-cutanées ou intra-musculaires* prétendent qu'elles sont aussi actives ou même plus actives que les intra-veineuses ; et ils rappellent que c'était la voie primitivement employée par Erlich, avec le 606, qui injectée ainsi donnait de si beaux résultats à dose massive. Mais on sait que la douleur et les accidents locaux durent faire abandonner la méthode, et actuellement les injections sous-cutanées et intra-musculaires se font avec d'autres produits et d'autres doses. Certains auteurs pensent cependant que leur action thérapeutique est à peu près aussi active que celle des arsénobenzènes intraveineux :

Avec le *sulfarsénol* (0,30, tous les 2 jours ou 0,42 à 48 tous les 3 jours), l'activité et la rapidité d'action, disent *Levy-Bing et Gerbay*, sont presque comparables à celles que l'on obtient en utilisant la voie intraveineuse.

Avec l'*Eparséno*, à la dose de 1 cc. (ou 0,12) tous les 2 jours, *Jean-selme, Pomaret et Marcel Bloch* obtiennent « des résultats thérapeutiques qui, à doses égales d'arsenic, sont équivalents à ceux obtenus

par voie veineuse » : les tréponèmes disparaissent du chancre le 3^e ou 4^e jour (après 2 injections), et même souvent le lendemain d'une seule ; les chancres cicatrisent en neuf jours, en moyenne ; les roséoles s'effacent en 4 à 10 jours ; les plaques muqueuses hypertrophiques en 13 jours... Sézary donne des conclusions analogues (Soc. Méd. Hôp. 9 février 1922).

Cependant l'action est tout de même un peu plus lente. C'est l'opinion de *Petges* qui note, avec le sulfarsénol sous-cutané (qu'il pousse jusqu'à 0,66 et 0,72) que « l'action thérapeutique objective ne se manifeste qu'avec un retard, un *temps perdu* qui atteint 3 à 4 jours dans les lésions primaires, de 6 à 8 jours dans les lésions secondaires et tertiaires ; puis les choses se passent ensuite comme avec l'injection intra-veineuse ».

En réalité, comme nous le verrons, la question paraît se ramener à une *question de la dose* injectable en une fois ; pour les syphiligraphes, partisans convaincus de la nécessité absolue de la *dose massive*, la voie intra-veineuse permettant seule de la donner est la voie que l'on doit préférer ; car pour *Milian* malgré ce qu'on a pu dire de la supériorité d'action de la voie trans-cutanée « en se basant plutôt sur des vues théoriques », la voie veineuse est à doses égales aussi active, ce que lui a confirmé l'expérimentation par les deux voies sur des lapins naganés.

Par la voie trans-cutanée, au contraire, la dose massive est d'après ces auteurs pratiquement impossible : on est conduit aux doses fractionnées et répétées, qui, si elles donnent au point de vue de leur action thérapeutique sur les lésions syphilitiques des résultats approchants, présentent pour eux des inconvénients autrement importants au point de vue de la guérison et de la stérilisation possible de la syphilis. (Voir chapitre).

C. — BISMUTH.

1^o CHANCRE ET ADÉNOPATHIE PRIMAIRE.

Les *tréponèmes* disparaissent du chancre après la première ou la deuxième injection, soit de un jour (dans quelques cas) à quatre jours après le début du traitement, avec les *sels insolubles* : avec le tartrobismuthate, après la 1^{re} et plus souvent la 2^e piqûre (*Fournier* et *Guénot*) ; avec les oxydes, après la 1^{re} ou parfois la 2^e en moyenne le 3^e jour (*Cl. Simon*) ; avec le muthanol après 2 injections (3 à 4 jours) (*Gastou*).

Avec les *sels solubles*, leur disparition serait plus rapide : une seule injection suffit toujours (le 4^e jour en général) avec l'éther-sel de Mou-

neyrat (Milian, thèse de Spinetta) ; avec le tartro-bismuthate soluble, on ne trouve plus de tréponèmes après la 1^{re} injection, 4 jours après si elle est intra-musculaire, 2 à 3 jours après si elle est intra-veineuse (Pautrier). Avec les *préparations colloïdales*, leur disparition est également très rapide : après une injection (intra-veineuse) de Iodoïde de bismuth (Lacapère et Galliot) ; après une ou quelquefois deux injections, c'est-à-dire 3 à 4 jours, chez les malades que nous avons traités au colmuthol (Voir obs. I à XVIII).

La *cicatrisation* du chancre est considérée suivant les auteurs comme assez lente (Hudelo et Rabut), un peu moins rapide qu'avec les arsénobenzènes (Demelin) ou à peu près aussi rapide qu'avec ces derniers pour de nombreux auteurs. Les délais « moyens qui dépendent évidemment des dimensions du chancre, sont les suivants : Pour Fournier et Guénot (tartro-bismuthate insoluble) quelques jours pour les petits chancres ; 7 à 15 jours pour les moyens ; 20 à 25 jours pour les ulcéreux ou géants. Pour J. Nicolas, G. Massia et J. Gaté, 8 à 12 ou 15 jours, suivant leur gravité, le tartro-bismuthate soluble se montrant plus actif que l'insoluble.

Pour Cl. Simon (sels insolubles) 13 jours en moyenne, et quatre injections. Pour Mlle Sloth (service du Pr Ehlers) 8 à 18 jours (quinio-bismuth). Pour Hudelo et Rabut (sels insolubles) la cicatrisation serait plus lente : 3 à 10 injections, soit 10 à 30 jours.

Le tartro-bismuthate soluble (sigmuth) cicatrise les chancres vers le 14^e ou le 15^e jour (Pautrier). Le bismuth colloïdal intra-veineux, le 7^e ou 15^e jour, suivant les dimensions (Lacapère, Galliot). Le colmuthol (colloïdal) nous a donné les chiffres suivants : 4 à 5 jours pour les petits chancres érosifs, 6 à 12 jours pour les plus gros et les plus infiltrés, 12 à 15 jours pour les ulcéreux profonds (Voir les Obs.).

La disparition de l'*induration*, sous jacente au chancre épidermisé, de l'œdème, de la lymphangite et de l'*adénopathie* primaires est diversement appréciée par les auteurs : l'effet du bismuth à ce point de vue remarquable et très rapide, d'après Fournier et Guénot, Demelin, Dubot, serait au contraire assez lent pour Cl. Simon. Nous avons pu nous-même observer quelques cas où l'action sur des adénopathies, un énorme phimosis avec lymphangite et volumineuse adénopathie, un volumineux chancre induré du menton, fut vraiment remarquable ; par contre un chancre de la lèvre et un chancre du prépuce gardèrent très longtemps une notable induration sous leur épiderme réformé.

2° SYPHILIDES SECONDAIRES

a) *Syphilides muqueuses.*

L'action cicatrisante du bismuth est ici, de l'avis unanime, considérée comme *remarquable*, bien supérieure à celle du mercure, et atteignant ou à peu près celle des arsénobenzènes. Le délai de cicatrisation, plus rapide pour les plaques érosives que pour les ulcéreuses profondes et les hypertrophiques, serait : de 4 à 5 jours en moyenne, soit 1 à 2 injections de tartro-bismuthate, ou de 10 à 20 jours s'il s'agit de plaques hypertrophiques, d'après Fournier et Guénot; de 9 à 10 jours soit 2 injections de sels insolubles, d'après Cl. Simon; de 4 à 8 jours, soit 1 à 2 injections de sels insolubles pour Hudelo et Rabut; de 10 à 12 jours, soit 5 à 6 injections de muthanol par Gastou, de 4 à 9 jours avec le quinio-bismuth par Lortat Jacob et Roberti; avec les sels *solubles* : de 8 à 10 jours, soit de 4 à 5 injections de benzo-bismuth, de 4 à 8 jours en moyenne, avec extrêmes de 2 à 20 jours avec le sigmuth (Pautrier); avec les préparations *colloïdales*, de 10 jours en moyenne, soit 1 à 2 injections intra-veineuses d'Ionoïdes de bismuth (Lacapère et Galliot). Le colmuthol (colloïdal) a cicatrisé les syphilides muqueuses de nos malades, en 4 à 6 jours, (érosives) en 10 à 12 jours (hypertrophiques).

b) *Syphilides cutanées.*

L'efficacité du bismuth serait ici pour certains moins brillante.

La *roséole* disparaît cependant facilement, en 8 à 12 jours (Cl. Simon), 15 à 20 jours seulement par Hudelo et Rabut : 10 jours (bismuth colloïdal Lacapère et Galliot).

Les *papules* ou éléments *papulo-squameux* nous ont au contraire paru assez tenaces : 2 à 3 semaines (Fournier et Guénot); 15 à 25 jours (Hudelo et Rabut) 16 à 22 jours (colmuthol).

c) *Syphilides particulières et rebelles.*

L'heureuse action du bismuth sur ces formes particulièrement difficiles à guérir par le mercure a été signalée par de nombreux auteurs; nous l'avons nous-mêmes constatée à plusieurs reprises : syphilides varioliformes confluentes, avec mauvais état général, tares viscérales (Voir Obs. XX) éruption généralisée de syphilides papuleuses varioliformes et ulcéreuses (Obs. XVII) syphilides lichénoïdes (Müller) etc.... Les effets du bismuth nous ont paru dans ces cas comparables à ceux des arsénobenzènes. Nous étudierons plus loin la syphilis maligne précoce proprement dite.

3° SYPHILIS TERTIAIRE.

La guérison rapide des lésions tertiaires est une des particularités, unanimement reconnue (Lortat-Jacob., Fournier et Guénot). Cet heureux effet s'exerce avec constance et rapidité non seulement sur les accidents tertiaires banaux, comme les *gommes*, qui ulcérées sont comblées le 12^e jour et cicatrisées le 16^e (Lortat-Jacob) les *syphilides tuberculo-croûteuses*, (10 à 20 jours) les ostéites et périostites, et surtout sur les *ulcérations* tertiaires étendues, dont la sensibilité au bismuth nous a paru particulière, surtout s'il est associé à l'iodure de potassium (1) (V. obs 43), mais encore sur des accidents considérés comme particulièrement rebelles aux traitements, comme des *syphilides kératosiques palmaires* (Spinetta) des *accidents tertiaires naso-bucco-pharyngés* (gommes de la langue, du voile, du nez, etc...) dont on a publié plusieurs cas, qui peu ou pas améliorés par le traitement mercuriel ou arsenical ont été très vite guéris par le bismuth.

SYPHILIS MALIGNE PRÉCOCE

Afin de comparer l'action des différents médicaments sur cette forme si spéciale de syphilis, il est indispensable de ne faire entrer en considération que les cas qui méritent vraiment ce nom, en nous basant sur les caractères que L. Queyrat a si minutieusement précisés, dans ces dernières années. De très nombreuses observations de pseudo-maligne précoce ont en effet été publiées, et qui n'en n'était en réalité pas, aussi bien à propos de l'efficacité des arsénobenzènes que du bismuth.

Il faut réserver le nom de syphilis maligne précoce à une forme très spéciale caractérisée par l'apparition précoce (quelques mois après le chancre) d'accidents ulcéreux profonds, douloureux, dispersés sur toute la surface du corps (mais rarement sur les muqueuses), avec fièvre, amaigrissement et signes généraux fréquents, mais jamais accompagnés de plaques muqueuses, ni accidents viscéraux ou nerveux précoces ; de plus les tréponèmes ne peuvent être retrouvés dans les lésions ulcéreuses (Queyrat) et la réaction de Bordet-Wassermann ne survient que tardivement (2 à 3 mois).

Quant aux accidents, décrits à tort sous le nom de syphilis maligne précoce, ce sont en général des syphilis intenses précoces, avec éruption confluente de papules volumineuses présentant souvent quelques

(1) Cl. Simon rapporte la même impression dans un cas de syphilis tertiaire tuberculeuse.

éléments ulcéreux, et souvent accompagnées de phénomènes généraux intenses, réaction méningée précoce, localisations multiples (formes sévères, secondaires malignes de Fournier). Nous avons déjà parlé de ces formes, qui, pour être graves, ne présentent tout de même pas la résistance habituelle au traitement de la syphilis maligne précoce vraie.

Celle-ci comporte précisément comme l'un de ces caractères, la *résistance au traitement iodo-mercuriel*, qui était le plus souvent impuissant à guérir les lésions et à prévenir leur apparition, et dont on cherchait à renforcer l'action par l'adjonction de cacodylate de soude, de quinquina, etc....

Un des succès les plus beaux des *arsénobenzènes* fut justement leur action énergique et rapide dans ces cas, aussi bien sur les lésions qui cicatrisent vite que sur l'état général, (anémie, amaigrissement....) qui se répare à vue d'œil.

L'action du *bismuth* était particulièrement intéressante à étudier sur cette forme si spéciale, action qui peut constituer en somme « une sorte de pierre de touche et de point de comparaison avec le mercure et l'arsenic » (Cl. Simon). Les cas n'en sont cependant pas fréquents, et la plupart des observations rapportées comme telles, n'étaient, nous le répétons, certainement pas de vraies syphilis malignes précoces. Deux cas seulement, présentés à la Société de Dermatologie, nous retiendraient :

Le premier, observé par A. Léri, A. Tzanck et P. Weissmann-Netter, est désigné par les auteurs comme un cas « atypique » de syphilis maligne précoce : en effet si le malade présentait une éruption généralisée d'éléments pustulo-croûteux et profondément ulcéreux, avec fièvre et anémie, les muqueuses étant indemnes, le B. W. était dès le début positif, et quelques tréponèmes furent retrouvés dans les lésions (ce qui n'existe pas dans la syphilis maligne précoce typique) ; quoi qu'il en soit le quinio-bismuth vient rapidement à bout des lésions.

Le deuxième cas, observé par E. Azoulay, est au contraire un cas typique : Eruption généralisée constituée de papules et d'ulcérations profondes et très nombreuses, où l'on ne peut retrouver de tréponèmes ; les muqueuses sont indemnes ; il existe de la fièvre et de l'amaigrissement. Le B. W. est positif, mais les lésions sont anciennes. Ces lésions, que Queyrat juge répondre absolument au type qu'il a décrit en 1920, ont résisté à 36 piqûres de benzoate de Hg de 0,02, à raison de trois par semaine, ont guéri rapidement par le quinio-bismuth,

Ces résultats remarquables obtenus sur des lésions réputées toujours rebelles au Hg, et guéries seulement par les arsénobenzènes, constituent un témoignage particulièrement important de la puissance thérapeutique du bismuth.

II. — Troubles Généraux et Fonctionnels de la Période Secondaire

L'importance des phénomènes généraux (fièvre, anémie, amaigrissement...) et fonctionnels (lassitude, anorexie, céphalée, insomnie, douleurs ostéocopes ou arthralgiques, etc., au cours de la période secondaire est actuellement bien connue. Souvent ébauchés, ces symptômes sont souvent très marqués et peuvent aller jusqu'à la typhose syphilitique. Aussi est-il intéressant d'étudier l'action de différents agents antisypilitiques sur des cas où ils sont assez accusés.

L'action du *mercure* n'est pas douteuse sur la plupart de ces symptômes, mais d'autres sont particulièrement tenaces : céphalée par exemple, anémie, anorexie, etc... d'autant que si l'on emploie, ainsi qu'on le doit, le mercure à doses énergiques l'action déprimante et anémiant de celui-ci ne tarde pas à se faire sentir. D'où la nécessité de lui adjoindre, suivant les cas, soit de l'iodure de potassium (céphalée, insomnie tenaces) soit des arsenicaux (cacodylate, hectine).

Le traitement *arsenical* au contraire fait disparaître rapidement la céphalée, l'insomnie, l'anorexie, etc..., et grâce à son action entrophique, l'appétit augmente, l'anémie disparaît, le poids augmente.

Quant au *bismuth*, son action sur les signes généraux et fonctionnels nous a particulièrement frappés : que de malades déprimés, fatigués, au teint pâli, fébricitants, souvent des sujets âgés ou alcooliques nous-ont paru transformés par les premières injections ; de même la céphalée, l'insomnie disparaissent très rapidement. « L'influence sur l'état général et la fièvre nous a paru remarquable » écrivait le P. Jeanselme, Chevalier et Pomaret. D'autres auteurs ont aussi signalé cette propriété.

Ces faits n'empêchent pas que, au bout d'un grand nombre d'injections en général, certains signes de fatigue, d'anémie (pâleur bismuthique de Milian), de céphalée... ne puissent apparaître et être sous la dépendance de la médication bismuthée ; ce sont là des faits tout différents, qu'il faut en distinguer, et sur lesquels nous reviendrons.

III. — Syphilis Viscérales

Ces atteintes viscérales, sur lesquelles nous étudierons l'action des traitements antisypilitiques, peuvent être des manifestations précoces (période secondaire et même pré-roséolique) ou tardives. Nous les étudierons en même temps.

1° SYPHILIS HÉPATIQUE.

Les résultats du traitement, dans la syphilis du foie, sont d'une manière générale remarquables, mais cependant bien différents suivant qu'il s'agit d'une syphilis hépatique classique, évidente (ictère, gommès, sclérogommès etc...) ou de ces syndromes anatomo-cliniques à étiologie complexe (cirrhoses veineuses, biliaires etc...) mais qui ont souvent à leur base comme facteur étiologique (souvent méconnue d'ailleurs) la syphilis. Nous étudierons l'action du traitement sur ces différentes lésions.

Les médicaments antisypilitiques que nous possédons se montrent tous actifs : mais parfois le gros écueil c'est la question de la tolérance, qui se pose ici plus particulièrement en raison de l'importance des fonctions du foie, précisément lésé par la syphilis.

a) *Le mercure* est le plus souvent bien supporté dans les lésions hépatiques, les troubles intestinaux et la stomatite seront cependant à surveiller. Son action sur l'ictère secondaire, sur les gommès est manifeste. Il a été sous forme de cyanure intra-veineux, particulièrement recommandé dans les formes cirrhotiques avec ascite ; dans lesquelles son action diurétique surajoutée à son action antisypilitique a souvent sur l'épanchement un résultat remarquable.

b) *L'administration de l'arsenic* est d'une délicatesse particulière, pour la majorité des auteurs, qui craignent son action toxique pour le foie. Son emploi rend cependant de très grands services, et il est souvent bien toléré. Il faut distinguer deux cas :

Si les fonctions du foie sont bonnes malgré les lésions (ictères sypilitiques secondaires, gommès isolées...) le traitement n'en est nullement gêné, peut être employé aux doses ordinaires, et les résultats sont remarquables. Ici se pose, cependant, la question des ictères survenant soit pendant, soit plus souvent quelque temps après le traitement de sypilitiques secondaires, ictères, qui, nous l'avons vu, considérés comme le plus souvent toxiques pour de très nombreux auteurs, sont toujours en réalité des hépato-récidives, pour Milian. Il y a là, dans les deux hypothèses une action particulière des arsénobenzènes sur le foie, sur laquelle nous ne reviendrons pas.

S'il y a insuffisance hépatique, au contraire (lésions sclérogommeuses ou scléreuses banales des anciens syphilitiques) le traitement doit être *très prudent*, car l'atteinte de la fonction hépatique peut être parfois plus grande qu'on ne le pense ; les résultats seront souvent *lents*, et d'autant plus intéressants que le traitement aura été plus précoce.

c) *Le bismuth* nous a, dans trois cas, montré son activité sur les lésions hépatiques : deux des malades présentaient un ictère secondaire, qui a cédé rapidement ; le troisième, gomme de la région épigastrique, rapidement résorbée par le traitement.

Quant à l'action du bismuth sur les lésions scléreuses banales, (cirrhoses diverses), il est intéressant de rappeler à leur sujet l'action diurétique du bismuth, qui, analogue à celle du cyanure de Hg, doit avoir les mêmes résultats favorables qu'elle.

2° SYPHILIS RÉNALE.

Les lésions syphilitiques des reins sont le plus souvent considérées comme les plus difficiles à traiter, souvent impossibles à traiter même, d'après certains anciens auteurs.

Le mercure, qui était alors le seul antisypilitique puissant, étant connu comme producteur, à doses toxiques il est vrai, de très graves néphrites, était en effet considéré souvent comme encore plus dangereux pour les reins que la syphilis elle-même. Quand apparut l'arséno-benzol, les lésions rénales (syphilitiques ou autres) furent considérées comme une contre-indication absolue et le 606 fut accusé un moment de pouvoir donner des néphrites. Enfin, le bismuth, sitôt né, fut considéré comme toxique pour les reins.

Cependant, on sait au contraire actuellement, que le traitement est dans la plupart des cas, parfaitement praticable, et que, s'il est suffisamment intense et prolongé, les résultats obtenus sont souvent remarquables.

L'activité des divers médicaments est très différente suivant la nature des lésions rénales.

a) *Le mercure* se montre actif quand il est toléré, ce qui n'est pas toujours le cas.

Il est actif et parfaitement supporté en cas d'*albuminurie simple syphilitique* (néphrite passagère) ; nous avons cependant observé un cas où le traitement d'une spécifique secondaire par 20 injections de cyanure avait laissé subsister une albuminurie assez importante qui disparut par le traitement bismuthé.

En cas de *néphrite scarlatineuse aiguë* de la période secondaire, surtout dans la forme grave, son emploi est, nous le verrons, très discuté,

et absolument repoussé par certains ; parmi les anciens auteurs, qui ne possédaient que le mercure, certains l'employaient cependant : « mieux vaut traiter un malade, disait Fournier, que le laisser mourir ». Mais les résultats étaient très incertains.

Si la néphrite est *subaiguë*, ou passée à l'état chronique, le traitement mercuriel doit être essayé, comme les autres médicaments, car il est impossible de savoir, *a priori*, si tel cas de néphrite sera amélioré ou au contraire aggravé par lui ; et nous verrons qu'il en est de même avec les autres médicaments.

Quant aux *syphilis rénales tertiaires*, les résultats en seront toujours beaucoup plus lents, et souvent médiocres, si le traitement est tardif et la diminution fonctionnelle des reins déjà avancée.

b) Les *arsénobenzènes*, d'abord employés avec crainte, sont considérés actuellement (après expérimentation) comme *moins toxiques* pour les reins que le mercure, *plus actif* sur les lésions rénales syphilitiques.

Son action sur l'*albuminurie précoce* est remarquablement rapide. Son emploi en cas de *néphrite syphilitique secondaire grave* est très indiqué, car il arrive à en améliorer beaucoup le pronostic immédiat et lointain de cette redoutable complication. En cas de *néphrite albuminurique chronique*, son activité est souvent grande, mais parfois, comme le mercure il tend à aggraver les lésions. Il faut savoir cependant, avant de condamner le médicament et d'abandonner le traitement, qu'après les premières injections on observe souvent une augmentation passagère de l'albuminurie, par réaction de Herxheimer, et que la chute de celle-ci est parfois assez lente, et ne commence qu'au bout de 8 à 10 jours. Enfin, en cas de syphilis rénale tertiaire, l'action de l'arsenic se heurte à des réserves analogues à celles du Hg.

c) Le *bismuth* a été, dès le début, considéré, de même que le mercure, comme un médicament à éviter en cas de syphilis rénale, en raison des cas d'albuminurie et même de néphrite publiés par quelques auteurs, chez des syphilitiques traités par le bismuth. Nous verrons que ces cas sont en réalité exceptionnels.

Par contre, nous avons observé que l'*albuminurie simple* est très facilement influencée par le bismuth, même dans un cas où elle avait résisté à une série de cyanure de mercure. D'autre part, il nous a paru, (et d'autres auteurs l'ont déjà signalé, qu'on observe parfois au cours des premières injections une très légère albuminurie, qui n'augmente pas mais qui, au contraire, disparaît, si l'on continue le traitement.

Nous ne connaissons pas de cas de *néphrite aiguë grave* traitée par le bismuth. Mais dans certaines formes *subaiguës*, ou quand l'albuminurie

est passée à l'état *chronique*, le bismuth a pu obtenir de beaux succès dans des cas qui s'étaient montrés *rebelles au mercure et à l'arsenic* : Lortat-Jacob et Roberti ont pu en observer deux cas ; leur premier malade avait, depuis 18 mois, une albuminurie de 4 à 6 gr. qui augmentait par tous les traitements, et qui, grâce aux injections de quinio-bismuth, passa à 0,40 en 35 jours ; leur deuxième malade avait 6 gr. d'albuminurie depuis 10 mois, et allait jusqu'à 10 gr. à chaque tentative de traitement : le quinio-bismuth ramena cette albuminurie à 1 gr. en 40 jours.

D'autre part, Tzanck pense qu'une néphrite secondaire syphilitique à albuminurie massive peut être influencée aussi nettement par le bismuth que par l'arsenic ; de plus, un intolérant à l'arsenic et au mercure, qui voit à chaque traitement par le 914 ou le cyanure de mercure réapparaître une albuminurie massive, peut supporter le bismuth et être amélioré par lui ; Leri et Tranck en ont observé un cas typique, chez un syphilitique récent, qui, à sa 2^e série de 914 voyait à chaque injection de 914 (sous-cutanée ou intra-veineuse) ou de Ug. Hg. apparaître une albuminurie, qui allait jusqu'à 6 gr., et finit par devenir permanente (3 gr.) ; traité par un bismuth soluble intra-musculaire, aucune exacerbation ne se produisit, mais au contraire une baisse considérable. L. M. de Buy Weninger (Acta Derm. Vén.) rapporte enfin un cas analogue : une albuminurie de 3 0/0 chez un malade oligurique (500 gr.) et œdémateux depuis 6 mois et traitée en vain par As et Hg, s'abaisse à 0,75 0/0 en même temps que la diurèse passait à 1500, et que les œdèmes disparaissaient, après une série de trépol.

Le bismuth, comme les autres médicaments anti-syphilitiques, a pu donc rendre de grands services dans le traitement de la syphilis rénale. Il faut retenir de ces faits, que dans la syphilis du rein comme dans toute syphilis viscérale en général, l'efficacité des divers médicaments est très variable, d'où la nécessité de tâtonnements et d'éclectisme dans son traitement.

3° SYPHILIS CARDIO-VASCULAIRE.

Les diverses lésions syphilitiques de l'appareil cardio-vasculaire, que l'on trouve tous les jours plus fréquentes et plus variées ont été successivement traitées par tous les médicaments de la syphilothérapie : Pendant longtemps, l'association du mercure et de l'iodure de potassium en constitua l'unique base. Quand furent connus les arsénobenzènes, ils furent à leur tour, malgré les craintes du début, prudemment expérimentés ; et les résultats comparés des deux méthodes furent exposés par le Dr Vaquez et Laubry à la Société Médicale des Hôpitaux, en 1912, dans les cas d'aortites et anévrysmes de l'aorte, qui

constituent, de beaucoup, la lésion cardio-vasculaire la plus importante de la syphilis. Le bismuth, dès son apparition, fut également employé dans des cas analogues, notamment par Laubry et Bordet (Soc. Méd. des Hôp. 1922). Quelle est donc l'activité respective de ces divers médicaments ?

a) *Le mercure* constitue, sous la forme *cyanure* employé en injections intra-veineuses, un médicament des plus précieux dans le traitement de la syphilis cardio-vasculaire ; pour certains auteurs même (Lacapère) c'est le cyanure, qui, plutôt que les arsénobenzènes, influencerait le mieux de nombreux cas de syphilis cardio-artérielles à condition que le traitement soit suffisamment prolongé. Il est employé en général en cures alternées avec l'iodure de potassium. Vaquez et Laubry le trouvent également remarquable : son activité n'est en effet pas douteuse dans les aortites et les ectasies, où elle se manifeste par une sédation manifeste des troubles fonctionnels, et parfois une diminution du diamètre transversal d'une aorte élargie (mais jamais des ectasies) ; son emploi est par ailleurs exempt de dangers ; aussi ces auteurs préconisent-ils tout d'abord l'emploi du cyanure, dans le traitement des syphilis aortiques, quitte à s'adresser aux arsénobenzènes, si les résultats obtenus sont insuffisants. En effet, certains malades, qui se montrent rebelles au Hg, sont souvent très améliorés par l'As (et inversement, il est vrai). Et enfin, plus récemment Laubry, revenant sur cette question à propos de la bismuthothérapie, trouvant d'un côté que la nécessité de l'injection quotidienne ou biquotidienne du cyanure entraîne trop souvent à pratiquer des séries insuffisamment longues, et que d'autre côté la technique de l'arsénothérapie s'était simplifiée et assurée, pense qu'il faut actuellement s'adresser aux arsénobenzènes (plus actifs), chaque fois que le sujet paraîtra en état de les supporter.

b) *Les arsénobenzènes* sont considérés en effet par de nombreux auteurs comme plus actifs (dans la syphilis vasculaire comme dans toute syphilis) et que leur emploi est parfaitement possible dans de nombreuses circonstances en y mettant la prudence nécessaire, (et sur ce point nous reviendrons).

Les résultats obtenus dans la syphilis de l'aorte par Vaquez et Laubry, qui cependant, n'employaient que de courtes séries de petites doses (3 injections de 0,20 de 606 à raison d'une par semaine), sont déjà très intéressants. Ils signalent : Dans 62 0/0 des cas, une sédation manifeste des troubles fonctionnels (douleurs, crises d'angor, crises d'oppression, etc.), et parmi ces malades, l'orthodiagraphie permit dans 27 0/0 des cas d'observer une diminution de diamètre trans-

versal de l'aorte (en cas d'aortite avec dilatation simple ; jamais en cas d'ectasie). Dans 38 0/0 des cas, aucun effet ne fut obtenu (ni sur les troubles fonctionnels, ni sur les signes physiques). Mais il est vraisemblable, qu'avec les traitements actuels infiniment plus prolongés, cette proportion d'insuccès serait diminuée.

c) Le traitement *bismuthique*, expérimenté dans la syphilis cardio-artérielle, s'est montré d'une activité digne de son action antisypilitique en général.

Fournier et Guénot signalent une influence favorable des plus nettes dans deux cas d'anévrysme de l'aorte (cicatrisation d'une ulcération sternale, affaissement de la tumeur).

Cl. Simon, sur trois malades atteints d'aortite avec fortes douleurs et accès d'oppression, notent dans deux cas un soulagement rapide, mais un échec chez le troisième malade, qui fut rapidement soulagé par le cyanure intra-veineux.

Laubry et Bordet enfin, dans leur longue expérimentation chez de nombreux malades atteints de la plupart des formes cliniques de l'aortite syphilitique (aortites simples, ectasiques, avec angor, compliquées d'insuffisance cardiaque ou rénale, ou d'hypertension excessive), concluent à une activité remarquable du bismuth. (Quinio-bismuth 0,20 à 0,30, tri-ou bi-hebdomadaire). Les résultats obtenus sont les suivants :

1° *Amélioration des troubles fonctionnels*, presque aussi vite qu'avec les fortes doses d'arsénobenzènes : les douleurs, les crises angineuses ou dyspnéiques disparaissent en général vers la 4^e ou 5^e injection, et d'une façon durable si bien que les malades peuvent reprendre leurs occupations habituelles. Les auteurs n'ont observé qu'un échec.

2° *Les signes physiques* ne rétrocèdent guère (mis à part des signes radiologiques de médiastinite concomitante). Et, à ce propos, Laubry remarque que, en réalité, quelle que soit la médication employée, la rétraction d'une ectasie ou d'une aorte dilatée, ou encore la disparition d'un souffle diastolique d'insuffisance sont des faits bien exceptionnels, inexistants même pour certains (W. Reed), à condition de procéder à des constatations (radioscopiques surtout) exactes. Cependant ce que l'examen physique (à l'écran surtout) fait constater avec le bismuth comme avec l'arsenic c'est l'*action d'arrêt* sur les lésions des parois vasculaires : l'ombre de l'anévrysme ou de l'aorte dilatée n'augmente pas (observation datant de 9 mois chez un malade).

L'action du bismuth est, en somme, analogue à celle des arsénobenzènes. Elle est remarquable en général, principalement chez les malades arséno et hydrargyro-résistants ou intolérants (où les résultats

sont magnifiques) ; mais aussi, parmi les malades qui ont reçu les trois médications, certains ont été plus améliorés par le bismuth que par l'arsenic ou le mercure. Nous avons vu par contre, que l'inverse pouvait s'observer.

Que conclure de ce qui précède ? Une hiérarchie dans l'activité donnerait peut-être, disent Laubry et Bordet, : As, Bi, Hg, mais elle serait chez de si nombreux sujets contraire à la vérité, qu'elle n'a plus guère d'intérêt : Il faut plutôt considérer :

1° *la variabilité d'action* des divers médicaments chez les différents malades, d'où l'avantage de les employer successivement avec prudence (quitte à faire un choix) d'autant que le traitement doit être longtemps prolongé.

2° *la tolérance* des malades pour chacun des médicaments, considération primordiale dans le traitement de la syphilis cardio-vasculaire qui est particulièrement délicate à traiter, comme nous le verrons dans le dernier chapitre.

IV. — Syphilis nerveuse.

Les nombreux travaux auxquels a donné lieu, durant ces dernières années le traitement de la syphilis nerveuse eurent comme conséquences d'intéressantes acquisitions (*Congrès de Neurologie*) auxquelles sont venues récemment s'ajouter les nouvelles données dues à la bismuthothérapie.

L'activité des divers traitements sur la neuro-syphilis est, d'une manière générale, incontestable, à condition que les traitements soient assez intensifs. Mais les résultats obtenus sont extrêmement variables suivant la nature des lésions spécifiques causales, qui sont, on le sait, extrêmement variées. Il y a donc lieu d'envisager l'action respective de chacun des médicaments sur chacune de ces variétés de neuro-syphilis.

a) *Les lésions nerveuses « banales »*, précoces ou tardives, telles que méningites plus ou moins accusées, névrites, etc..., pour la période secondaire, telles que méningite scléro-gommeuse, gommès, artérites (avant l'ectasie ou la thrombose) pour la période tertiaire, méritent d'être étudiées d'abord, parce que c'est dans ces cas que l'action du traitement est de beaucoup la plus évidente. Il est cependant des cas où l'infection est si virulente, et le neurotropisme si accusé, que les désordres les plus graves, ou même une issue fatale surviennent malgré les traitements les plus intensifs (certaines méningites et méningomyélites aiguës, par exemple).

1° L'action du *traitement mercuriel*, est, dans la plupart de ces cas, affective et reconnue depuis longtemps. Il faut pour cela que les doses employées soient assez élevées, et que le traitement soit poursuivi assez longtemps. Il est cependant certains accidents assez rebelles au Hg (les céphalées par exemple ne cèdent souvent que si l'on donne en même temps de l'iodure de potassium). De plus certains cas qui cèdent en général au mercure lui sont absolument résistants dans d'autres cas analogues, qui céderont souvent à une autre médication. C'est là, du reste, un des caractères généraux de la neuro-syphilis : variabilité de l'action thérapeutique d'un sujet à l'autre ; d'où nécessité d'être « opportuniste » (Sicard) dans le traitement.

2° L'action des *arsénobenzènes* est encore *plus évidente* sur ces lésions, et certainement *plus rapide*.

Une des conséquences de cette activité a, du reste, fait redouter leur emploi dans la syphilis nerveuse au début de la pratique de l'arsénothérapie : c'est la réaction locale que déterminent les premières injections au niveau des différents foyers de localisation, qui entre dans le cadre des réactions de Hexheimer ; cette réaction locale peut en effet produire un redoublement des symptômes ou de nouvelles manifestations parfois très graves, qu'on attribuait d'abord à l'action toxique du médicament sur les centres nerveux (neurotropisme). On sait maintenant que c'est seulement là une preuve d'activité thérapeutique, qu'il faut du reste savoir modérer, en commençant avec la plus grande prudence le traitement.

Au traitement arsenical de la neuro-syphilis, se rattache aussi la production de déterminations nerveuses, parfois graves, que la plupart des observateurs ont signalées chez des malades déjà traités par les arsénobenzènes et se produisant quelques semaines à deux mois après le traitement : ces accidents sont désignés sous le nom de *neuro récidives*. On crut d'abord à une action toxique. Puis on s'aperçut rapidement qu'il s'agissait bien d'une reprise de l'infection syphilitique. (Milian, Ravaut, Leredde).

L'arsenic, dans ce cas, est-il cependant intervenu en sensibilisant, grâce à son action neurotrope, le système nerveux et favorisant ainsi la localisation des tréponèmes ? C'est ce que pensent certains auteurs. Mais les travaux récents ont montré la fréquence de ces accidents après les traitements écourtés qu'on pratiquait au début, ou actuellement par suite de l'indocilité des malades (Petger, Ravaut, M. Rivard, Toulouse). Ces accidents ne se produisent guère du reste qu'en cas de syphilis récente (période secondaire). Ils ne se produisent pas si le traitement est suffisamment prolongé et soutenu.

Ceci dit, l'activité des arsénobenzènes sur ces déterminations de neuro-syphilis « banale » est reconnue de tous les auteurs; leur *rapidité d'action* est, en outre, souvent précieuse (méningites et méningomyélites aiguës)

3° Dès l'apparition du *bismuth*, les essais tentés dans la neuro-syphilis furent si encourageants que les lésions du système nerveux furent considérées par la plupart des auteurs comme une des indications principales de la bismuthothérapie. En outre, la constatation du bismuth dans le liquide céphalo-rachidien par quelques auteurs fit encore mieux augurer de son efficacité dans ces cas. Nous avons cependant déjà dit nos constatations négatives, à propos de l'élimination du bismuth.

Quoi qu'il soit, l'activité du bismuth est remarquable et elle se fait souvent sentir sur des cas qui ont résisté à l'arsenic et au mercure ou qui n'ont pu les tolérer. Fournier et Guénou signalent les bons résultats obtenus dans des cas de *méningites* syphilitiques. L'action rapide sur la *céphalée* est signalée partout. Cl. Simon, Pautrier rapportent des cas de *névrites optiques* très améliorées par le bismuth; Hudelo et Rabut, un cas de *paralysie faciale* secondaire guérie à la 4^e injection. L'observation d'Emery est particulièrement intéressante : une malade, traitée depuis un an par du sulfarsénol et du 914 avec des séries fortes, faisait trois semaines après chaque série une *neurorécidive* (céphalée, vertiges, vomissements, lymphocytose : 180 par mmc³) : une série de 12 injections de 0,20 d'hydroxyde fit disparaître les symptômes et la *récidive*.

Laubry et Bordet, enfin, ont observé une action vraiment extraordinaire dans un cas d'*hémiplegie* datant de deux ans et demi, chez un malade confiné au lit, et présentant des troubles de la mémoire. L'arsenic et le mercure administrés depuis un an étaient assez mal supportés, à des doses moyennes, et n'avaient amélioré en rien le malade : après 12 injections de Quinby, l'amélioration était telle que le malade quittait son lit, les troubles fonctionnels étant presque disparus, sa mémoire revenue, et la lymphocytose rachidienne passée de 100 à 0,25 éléments par millimètre cube.

A côté de ces nombreux succès, le bismuth s'est montré, dans quelques rares cas, *inactif* ou *insuffisant* ; échec dans un cas de *névrite optique* (sur laquelle a agi le cyanure de Hg) échec dans un cas de *méningo-myélite* terminé par la mort (Cl. Simon) ; mais dans ce dernier cas, les doses de bismuth étaient trop faibles et le 914 administré à la suite n'empêcha pas l'évolution fatale.

b) *L'hémiplegie syphilitique récente.* — Elle doit être traitée d'une manière très active et sans aucune perte de temps après l'ictus ou les

premiers symptômes (Milian), car on peut obtenir ainsi, suivant la cause de l'hémiplégie, des résultats presque parfaits : si la cause est une hémorragie, les dégâts produits persistent longtemps ; mais si elle est due à une ischémie par artérite oblitérante, cas de beaucoup le plus fréquent, ou à une compression par processus méningé gommeux ou à une méningo-encéphalite subaiguë (P. G.), le traitement *d'urgence* (Milian) mis en œuvre dans les heures qui suivent, et qui sera un *traitement arsenical intraveineux* (seul d'action assez rapide) pourra obtenir de véritables *restitutio-ad integrum* ou de considérables améliorations.

c) *Les scléroses médullaires* (hémiplégie ancienne ou paraplégie spasmodique) sont infiniment moins sensibles. Mais on obtient de temps en temps des résultats surprenants qui doivent encourager la poursuite du traitement (voir plus haut l'obs. de Laubry et Bordet). Dans ce cas, le *mercure*, dit Sicard, ne doit pas être employé, car il se montre ou bien inutile, si on l'emploie à petites doses, ou bien nuisible si on l'emploie aux doses nécessaires, car il a une action déprimante sur l'état général et peu d'influence sur la lésion constituée.

Les *arsénobenzènes*, au contraire, sont indiqués, bien qu'on ne puisse espérer une *restitutio ad integrum*, et doivent être employés non seulement au début de l'hémiplégie ou de la paralysie, mais encore, d'après Sicard, dans les cas anciens, car ils peuvent pour cet auteur atténuer la spasticité, si on prolonge assez longtemps leur action, par un véritable début de névrite arsénicale. C'est là cependant, on le voit, un bien faible résultat.

Un malade atteint de paraplégie spastique ne nous a guère paru amélioré non plus par le *bismuth*, du moins jusqu'à présent. Par contre l'observation de Laubry et Bordet citée plus haut (hémiplégie depuis deux ans) est remarquable.

d) *Le tabes* est actuellement considéré par la presque totalité des syphiligraphes et des neurologues comme influençable par le traitement antisiphilitique.

Le mercure n'est pas supporté par tous les tabétiques ; mais la plupart le tolèrent, et si on a des succès, on obtient par contre souvent des résultats encourageants, rétrocessions de certains symptômes, arrêt de l'évolution (Babinski, Souques, Tinel) ; mais la nécessité d'une longue indication entraîne le plus souvent une action déprimante fâcheuse (Tinel).

Les arsénobenzènes seraient à peu près aussi actifs pour Souques, avec des succès, et des succès, ou plus actifs au contraire pour de nombreux auteurs ; de plus, son action remarquablement eutrophique constitue une indication de plus (Tinel). Leur emploi amène très souvent des amélio-

rations indiscutables et souvent considérables : non seulement il y a dans ces cas heureux stabilisation, mais disparition des douleurs, des crises gastriques, diminution souvent considérable de l'ataxie, résolution des troubles trophiques (Tinel) ; Leredde ne craint même pas de parler de guérison, sous la condition que le traitement soit suffisamment intensif et prolongé. Mais dans certains cas, le traitement arsenical chez les tabétiques aboutit à une aggravation ou un échec.

Dès le début de la *thérapeutique bismuthique*, ses heureux effets chez les tabétiques furent signalés dans plusieurs observations (Fournier et Guénot).

Hudelo et Rabut ont obtenu la disparition presque totale des douleurs fulgurantes chez la moitié de leurs malades. Cl. Simon et Bralez ont observé aussi une action importante sur les douleurs ; « la disparition fréquente de l'incontinence d'urine, de la céphalée, des vertiges, l'amélioration de l'état général, de plusieurs maux perforants, et la guérison de l'un d'eux » ; pour ces auteurs le traitement bismuthique serait à peu près équivalent au traitement arsenical, certains malades se trouvant mieux de l'un, et certains de l'autre. Lacapère et Galliot, Lortat-Jacob et Roberti ont noté également la remarquable influence du bismuth sur les douleurs tabétiques ; l'un des malades de ces derniers auteurs avait été traité sans succès par des petites doses répétées de 914.

L'action sur les modifications biologiques du liquide céphalo-rachidien est toujours lente mais se manifeste à la longue. Nous avons pu la vérifier dans deux observations. Le premier malade était un tabétique ancien entré à l'hôpital pour un mal perforant plantaire ; le B. W. du sang était très légèrement positif (— — — +) ; la ponction lombaire montra une quantité d'albumine très légèrement supérieure à la normale, mais une forte lymphocytose (120 par mmc³), ainsi qu'un B. W. = — — ++. Après deux mois de traitement (0,05 de col-muthol 2 fois par semaine, soit 0,73 de bi-métal en tout), le mal perforant est presque complètement cicatrisé ; la P. L. montre : albumine normale ; lymphocytes 15 par mill. ; B. W. — — — +. Le deuxième malade était atteint d'un tabes plus jeune ; et se plaignait de douleurs fulgurantes des membres inférieurs ; B. W. du sang ++++ ; dans le liquide céphalo-rachidien : albumine 0,30, lymphocytes 110 ; B. W. — ++++. Les douleurs disparaissent à la première série de bismuth ; une deuxième série est pratiquée après laquelle on constate : B. W. du sang — — ++ ; dans le liquide rachidien : lymphocytes 12 ; B. W. — — — +. Dans un cas de tabes très amélioré par le traitement Lortat-Jacob a vu passer l'albuminorachie de 0,40 à 0,30 et la lymphocytose de 233 à 8 ; mais le B. W. et le benjoin colloïdal restèrent positifs.

e) *La paralysie générale* est autrement réfractaire au traitement spécifique, au point que de nombreux auteurs s'appuyant sur l'inefficacité du traitement et sur les fâcheuses réactions qu'il peut déterminer, préfèrent s'abstenir. Pour d'autres auteurs, il faut au contraire traiter les P. G., du moins dans les premières périodes, et cela pour deux raisons : 1° : Amélioration, arrêt temporaire, certain degré de régression qu'on peut obtenir parfois ; 2° Difficultés du diagnostic de la P. G. vraie avec certaines syphilis cérébrales, et dans le doute intérêt à faire bénéficier le malade d'un traitement susceptible de le guérir dans le deuxième cas (Jeanselme).

Le mercure n'agit que rarement, et serait même d'après Sicard, contre indiqué, car il amène souvent une exagération des symptômes ; en tout cas, s'il est susceptible d'agir, ce n'est qu'au prix de doses qui influent considérablement sur l'état général du malade qu'il déprime d'une façon fâcheuse (Tinél).

Les *arsénobenzènes* sont donc plus indiqués : leur administration nécessite au début surtout, une surveillance particulière, à cause des réactions parfois violentes sur les lésions cérébrales, mais par la suite on peut arriver en général à faire tolérer les doses normales, et l'administration prolongée de l'arsenic est ordinairement très bien supportée par ces malades (Sicard). Les résultats sont loin d'être brillants : souvent nuls ; d'autres fois on constate une amélioration souvent très nette des symptômes, une certaine régression et un arrêt de la maladie qui peut persister assez longtemps, à condition de prolonger le traitement, avec de faibles intervalles de repos (Tinél). Quant aux P. G. avancés, ils ne retirent du traitement aucun bénéfice.

Le *bismuth* a donné, dans les quelques cas où il a été employé chez les P. G., des résultats analogues : quelques améliorations chez des malades au début ; aucun résultat dans les P. G. caractérisées et avancées (A. Marie et Fourcade). Comme les *arsénobenzènes*, il provoque parfois des épisodes mentaux.

Cl. Simon signale chez trois P. G. traités, deux échecs, et chez le troisième, après une amélioration extraordinaire, une rechute très grave. A. Marie et Fourcade n'ont guère obtenu de résultats.

Par contre dans les cas de syphilis cérébrale avec troubles démentiels, le traitement bismuthique agit très favorablement. A. Marie et Fourcade en rapportent deux observations intéressantes : un cas de démence délirante, un cas de démence simple très améliorés tous deux. Cl. Simon a signalé aussi une très grosse amélioration chez un ancien tabétique qui faisait des complications cérébrales diffuses.

B. — ACTION SUR LA SÉRO-RÉACTION DE BORDET-WASSERMANN

Les modifications de la séro-réaction de Bordet-Wassermann, sous l'influence d'un traitement, sont considérées actuellement par la très grande majorité des syphiligraphes comme un test de très grande valeur, qui permet à la fois d'apprécier le *pouvoir antisyphilitique* du médicament employé, et de guider le médecin sur la *conduite du traitement* de chacun de ses malades.

On conçoit donc l'importance de ce chapitre. Mais, avant de l'aborder, il est indispensable de tenir compte des variations spontanées de la courbe sérologique, suivant l'étape de l'infection syphilitique : la réaction de Bordet-Wassermann a permis en effet de jeter sur la marche de cette infection syphilitique, un jour tout nouveau, qu'il nous paraît utile de rappeler.

La séro-réaction dans les différentes étapes de la syphilis humaine

Avant la découverte de la séro-réaction, en effet, la donnée que l'on possédait sur les différentes phases de l'infection syphilitique n'étaient rien moins qu'incertaines. On assignait à la syphilis trois « périodes » : *Période primaire*, qui s'étendait de l'apparition du chancre au moment où se montrent les accidents secondaires, d'une durée moyenne de quarante-cinq jours ; *période secondaire* dont le début est marqué par l'apparition de la roséole (le 45^e jour en moyenne après le début du chancre et dont la fin est imprécise) ; *période tertiaire* dont les limites sont également imprécises, le début en étant indiqué, à une date tout-à-fait variable, par l'apparition d'accidents dits tertiaires. L'apparition de la roséole correspondait à la généralisation de l'infection.

Cependant plusieurs syphiligraphes avaient remarqué que la période dite primaire n'était pas d'une seule tenue : 1^o d'une part, Queyrat a constaté que le chancre est *autoinoculable* à son porteur jusqu'au onzième ou douzième jour, et que, ce délai passé, l'organisme du malade est réfractaire à toute autoinoculation du chancre ; 2^o vers la deuxième moitié de la période primaire, (avant l'apparition de la roséole, par conséquent) de nombreux symptômes ont été observés par différents auteurs, qui faisaient songer à une diffusion déjà réalisée de l'infection syphilitique : rashes cutanés, atteintes viscérales dites pré-

roséoliques (ictère, albuminurie...) atteintes du système nerveux (paralysie faciale, signes méningés, etc...).

La découverte de la séro-réaction et son étude systématique à toutes les périodes de la syphilis, vinrent confirmer ces observations, et en expliquer le mécanisme. On constata en effet : que la réaction négative pendant les 15 premiers jours du chancre (avec variante de 10 à 20 jours) devenait positive à cette date et le demeurait par la suite. Ces résultats se superposent, à quelques jours près, aux résultats expérimentaux de Queyrat ; ils concordent avec les signes préroséoliques d'infection générale.

A la lumière des indications données par la courbe sérologique, on pourra donc envisager ainsi les différentes phases de l'infection syphilitique.

a) *Phase d'incubation* (dans le sens classique), d'une durée de 20 à 30 jours en moyenne ; elle s'étend du jour de l'inoculation, à l'apparition du chancre.

b) *Syphilis primaire* qu'il faut subdiviser en deux étapes : 1) *première étape*, qui dure jusqu'au 10^e ou 20^e jour, où la séro-réaction est *négative*, et *aucun signe de généralisation* (1) ne se montre : c'est la *phase préhumorale*, dont nous saisisons toute l'importance au point de vue du traitement ; 2^e *deuxième étape humorale*, où la séro-réaction est *positive*, et au nom de laquelle peuvent se montrer quelques *symptômes cliniques* (en général absents ou discrets) qui peuvent traduire l'atteinte d'un point quelconque de l'organisme ; cette réaction apparaît d'une façon progressive ou plus souvent brutale du 10 au 25^e jour (14^e ou 15^e jour le plus souvent) (2). La réaction de Hecht-Bauer apparaît, en général, quelque temps avant le Bordet-Wassermann type.

c) *Syphilis secondaire*, simplement annoncée par l'apparition de la roséole, suivie d'accidents secondaires plus ou moins accusés. La séro-réaction est à ce moment constamment positive ; elle le demeure, si le malade n'est pas traité, des mois et des années, même après disparition des signes cliniques secondaires, d'une manière continue ou avec des rémissions et des reprises extrêmement variables.

d) *Syphilis tertiaire*. La séro-réaction est très fréquemment positive, et dans ce cas pendant un temps extrêmement variable, souvent très

(1) Il ne faut cependant pas croire que les tréponèmes n'ont pas déjà diffusé dans l'organisme (des inoculations positives ont pu être réalisées chez le singe à cette période avec des fragments de viscères...). La prise de possession de l'organisme paraît cependant relativement légère et ne détermine aucun signe clinique ou sérologique.

(2) On a cependant signalé des séro-réactions spontanément retardées (Gougerot ou au contraire avancées (chancre des lèvres) (Joltrain et Lévy-Fraenkel).

long. Elle reste cependant quelquefois négative, chez des sujets porteurs de lésions (cutanées, viscérales...) syphilitiques typiques.

Enfin, chez de nombreux syphilitiques, infectés depuis plusieurs années, la séro-réaction se montre positive, et quelquefois d'une façon rebelle, en dehors de tout signe clinique ou de laboratoire actuellement constatable.

Telle est l'évolution, « naturelle » pourrait-on dire de la séro-réaction, et les différentes phases qu'elle détermine. Ces considérations sont, nous le verrons, pleines d'intérêt pour la disposition et l'efficacité du traitement. A tel point que certains auteurs (1), mettant au tout premier plan les données humorales, qui prennent ainsi le pas sur les accidents cliniques, divisent en deux périodes l'infection syphilitique :

Période d'incubation, qui s'étend du jour de l'inoculation au jour d'apparition de la séro-réaction et ce jour serait remarquablement fixe par rapport à l'inoculation, le 40^e (Lévy Bing, Jambon et Frank), tandis qu'il est assez variable (10^e à 25^e jour) par rapport au début du chancre, car l'apparition de celui-ci se fait à une date variable après l'inoculation (15 à 40 jours). Cette période comprend : la période d'incubation des classiques, plus les 10 à 20 premiers jours de leur période primaire.

Période dite d'Etat qui lui fait suite ; elle est caractérisée par des signes de généralisation, qui ne sont pas des phénomènes brutaux d'invasion comme dans les maladies infectieuses aiguës, mais par deux sortes de signes : *modifications humorales*, séro-réaction positive dans le sang, modifications du liquide céphalo-rachidien (plus fréquentes avant la roséole (Ravaut) et *divers symptômes cliniques*, plus ou moins accusés (céphalée, anémie, ictère...) que nous avons déjà signalés ; puis apparaît la roséole, suivie à son tour des autres accidents secondaires. Cette période comprend donc : la deuxième partie de la période primaire des classiques et leur période secondaire.

* Cependant, pour l'étude thérapeutique des différentes périodes de la syphilis, nous tiendrons compte non seulement de la période sérologique qui est capitale, mais aussi de la période clinique de l'infection, car, nous le verrons, il existe, suivant les stades cliniques, des différences dans le mode d'action du traitement sur la courbe sérologique, et aussi dans son efficacité sur l'évolution ultérieure de l'infection.

(1) JAMBON et A. TZANCK. *Paris Médical* 1918, p. 330.

MERCURE

L'action du traitement mercuriel sur la séro-réaction a donné lieu à des appréciations extrêmement variées : nul doute que l'intensité du traitement ne soit pour beaucoup dans ces divergences.

a) Avec le traitement « ordinaire », peu intensif, l'influence du traitement paraît réellement minime, nulle même pour certains auteurs. « Nous sommes enclins à admettre la disparition spontanée de la réaction, plutôt que sa disparition sous l'influence du traitement mercuriel », disaient Gaucher, Paris et Sabaréanu, en 1910.

b) Avec les traitements intensifs, les résultats seraient, pour certains nettement meilleurs. Les auteurs allemands, en 1910 déclaraient manifeste l'action du Hg, surtout au début, si l'on emploie des doses assez fortes : d'après Bering, après un traitement intensif, 16 0/0 seulement des malades conserveraient une réaction positive, contre 75 0/0 après un traitement léger.

Les résultats publiés ne sont cependant pas très brillants : Bayet, pratiquant une série de cures, composées chacune de 15 injections hebdomadaires de 9,10 de salicylate de Hg, n'obtient ses premières réactions négatives qu'au bout de 4 ou 6 cures, soit un an et demi à deux ans de traitement ; Leredde parle de 4 ans, après traitement très suivi à l'huile grise.

En augmentant les doses, les résultats seraient d'après certains, meilleurs. Joltrain signale l'influence « particulièrement rapide » des injections intra-veineuses de cyanure de Hg sur la séro-réaction.

Plus récemment, Bory appliquant son traitement mercuriel d'attaque apporte des résultats qui lui ont paru remarquables : dans les syphilis primaires au début (phase pré-humorale), la réaction reste négative ; dans les syphilis (primaire ou secondaire) avec Bordet-Wassermann positif, celui-ci serait au bout d'un mois de traitement soit négatif, soit très légèrement positif.

En réalité, les cas rapportés sont peu nombreux, et surtout pas assez suivis : plusieurs auteurs, en effet, ont remarqué que assez souvent une série de sels mercuriels solubles amenait une négativation de la courbe sérologique peu de temps après la fin de la série, mais ce résultat était toujours très passager.

De nombreux syphiligraphes ont signalé, au contraire, l'échec du traitement abortif au début du chancre, même avec de fortes doses de mercure (deux injections par semaine de 0,07 d'huile grise par exemple (Queyrat) ; enfin si l'on songe que avec 0,10 de calomel intra-muscu-

laire par semaine (Jullien), 0,12 à 0,15 d'huile grise tous les 4 à 5 jours (Duhot) ou avec des injections de sels solubles à raison de 0,02 de *mercure* par jour (Leredde), on n'arrive que dans quelques cas heureux à empêcher l'apparition de la roséole ou des autres accidents secondaires, en traitant des chancres au début, on peut s'imaginer combien plus hasardeuse encore doit être l'action sur la sérologie.

Tant qu'on n'aura pas, par de nombreuses observations longtemps suivies, comme il a été fait avec les arsénobenzènes et le bismuth, bien mise en évidence, l'action, sinon constante, du moins habituelle (« en série » pourrait-on dire) du traitement mercuriel sur la séro-réaction, on est amené à considérer cette action comme réelle, mais le plus souvent lente, instable et infidèle (du moins dans la plupart des cas), surtout dans la syphilis au début. En particulier, le fait qu'un traitement mercuriel même intensif ne peut, à la période pré-humorale assurer d'une façon habituelle le maintien de la négativité de la séro-réaction, ni même l'absence d'apparition des accidents secondaires, sous-classe nettement le mercure comme médicament d'attaque, par rapport aux deux autres antisiphilitiques que nous allons maintenant étudier.

ARSENIC

Au contraire, l'influence du traitement arsenical sur l'évolution de la courbe sérologique est si remarquable, qu'elle est (au bout d'un temps plus ou moins long) pour ainsi dire constante, du moins dans la syphilis au début, et à condition de prolonger suffisamment le traitement. Cependant, il ne faudrait pas croire que l'action d'un traitement arsenical, même le plus vigoureusement conduit se fera sentir d'une façon instantanée ou très rapidement dès que la « série » est un peu avancée, et d'autre part qu'elle sera toujours définitive. Nous allons voir, au contraire, que la séro-réaction résiste toujours un temps assez long, bien supérieur au temps nécessaire à la cicatrisation des lésions, d'autres fois même très long, et que, pour que le résultat obtenu soit vraiment stable, il est nécessaire de prolonger et de répéter l'action médicamenteuse.

Si l'on trace en effet une courbe de la séro-réaction chez un malade traité (par les arsénobenzènes comme par le bismuth), en pratiquant chez lui un examen de sang toutes les semaines, (ou mieux encore tous les jours) on constate qu'elle est ainsi constituée :

1° Si la séro-réaction était négative avant le début du traitement, elle peut rester toujours négative, ou au contraire devenir plus ou moins fortement positive pendant un temps plus ou moins long.

2° Si elle était déjà positive, elle passe en général par les trois phrases successives suivantes : 1^{re} phase de *positivité en plateau*, qui nécessite toujours un temps assez long, quelle que soit l'intensité du traitement, mais dont la durée est proportionnelle à l'activité de ce traitement ; au bout de cette première phase, l'influence du traitement commence à se faire sentir : c'est le début de la 2^e phase, d'*oscillations*, pendant laquelle la séro-réaction passe d'un jour à l'autre pour ainsi dire du positif au négatif ou par tous les degrés de la positivité ; parfois cependant la descente de la courbe est assez progressive et régulière ; la durée de cette phase est généralement assez brève ; la 3^e phase, de *négativité ou plateau* lui fait suite quand aucun crochet positif ne se produit plus. Cette phase négative peut être définitive ou être au contraire suivie d'une *réascension* plus ou moins rapide.

L'étude de cette courbe nous indiquera la *rapidité d'action* du médicament employé sur celle-ci. Nous verrons qu'une seule série d'injections ne suffit pas toujours à faire apparaître la troisième phase : et la fréquence plus ou moins grande des bons résultats sera un point de comparaison intéressant pour l'étude de l'activité de chacun des médicaments.

Mais c'est surtout l'évolution ultérieure de la courbe, son degré de *stabilité*, qui sont d'une importance capitale, qu'il ne faut pas manquer d'envisager.

Mais ce qui complique l'étude de cette courbe c'est la variabilité extraordinaire des résultats obtenus avec le même médicament : Ceux-ci varient en effet considérablement :

1° Suivant l'étape de l'infection syphilitique ;

2° Suivant l'intensité et la méthode du traitement ;

3° Mais aussi avec chaque sujet ; même si leur traitement est entrepris à des périodes identiques, et si ce traitement est exactement semblable dans tous les cas ; ces variations sont le plus souvent considérables, la séro-réaction s'abaissant chez l'un avec la plus grande facilité et se montrant chez l'autre d'une résistance considérable.

Il est donc nécessaire d'envisager chacun de ces cas chez un très grand nombre de malades. Nous étudierons successivement l'influence du traitement commencé aux différentes étapes sérologiques et cliniques de la syphilis :

A. — SYPHILIS PRIMAIRE PRÉ-HUMORALE.

La surveillance sérologique est à cette période très importante : elle permet en effet de voir si la puissance du traitement employé est suffisante à empêcher toute ascension de la courbe qui peut être considérée

comme une manifestation d'activité des tréponèmes, malgré le traitement. C'est là, d'après certains auteurs, un test de premier ordre, pour l'appréciation de l'efficacité respective des diverses thérapeutiques. Si l'on emploie à cet effet les arsénobenzènes, il y a lieu d'étudier successivement la méthode intra-veineuse et sous-cutanée.

a) *La méthode des injections intra-veineuses, à doses massives, est la seule indiquée, pour de nombreux syphiligraphes, car c'est la seule qui permette « de frapper vite et de frapper fort »* (Queyrat), double condition particulièrement nécessaire à cette période.

Grâce à cette méthode, on est, d'après ces auteurs, certain ou sinon presque certain que la séro-réaction restera, pendant et après le traitement, *absolument et constamment négative*, et que, *a fortiori*, on n'observera aucun accident secondaire. Ce résultat est dans la règle *stable*, mais pour plus de sécurité, on recommence, après trois semaines de repos, une autre série analogue d'injections intra-veineuses à doses massives (L. Queyrat, Emery et Morin, Leredde, etc.).

Ce résultat peut être atteint avec l'un ou l'autre des arsénobenzènes que nous avons signalés, en particulier l'arsénobenzol, le novarsénobenzol, le sulfarsénol ; cependant, pour certains (L. Queyrat, M. Pinaud, Lacapère, Krefting...) le résultat serait plus certain et plus stable avec l'arsénobenzol. Mais surtout, quelle que soit la préparation choisie, ces auteurs insistent sur la nécessité d'employer les *doses fortes, massives* (un centigramme de 606 ; et au moins un centigramme et demi de 914 par kilogr.), doses auxquelles il faut arriver progressivement, mais *rapidement*.

Au contraire, si on ne dépasse pas les doses moyennes, ou si la progression est trop faible, on n'évitera pas, dans de très nombreux cas, l'ascension plus ou moins durable de la courbe, telle que nous allons la retrouver à propos de la voie sous-cutanée ; et dans quelques cas même on pourra assister à l'apparition plus ou moins tardive des accidents secondaires.

Les résultats donnés, en effet, par d'autres auteurs sont loin d'être aussi favorables : Cl. Simon et P. Gastinel, ont employé le novarsénol intra-veineux aux doses suivantes : 1^{re} semaine 0,10, 0,20, 0,30 ; les semaines suivantes, 2 injections de 0,45 par semaine (au total, 0,90) ; durée du traitement 6 semaines (5 grammes de 914 environ). Les résultats furent les suivants :

1^o Quand le B. W. et le Hecht étaient négatifs au début du traitement, le B. W. *était toujours négatif en fin de traitement*, mais après être presque toujours *passé par une phase plus ou moins longue* (2 à 6 se-

maines, d'ascension positive (complète ou incomplète) ; quant au *Hecht*, il devenait et restait positif dans 50 0/0 des cas.

2° Quand le B. W. était encore négatif et le *Hecht* déjà positif au début du traitement (dissociation), le B. W. restait négatif seulement dans 80 0/0 des cas ; le *Hecht* ne devenait négatif que dans 35 0/0.

De leur côté, J. Gouin et Leblanc, utilisant la réaction de *Hecht-Bauer*, pour eux bien plus sensible, donnent après traitement au 914 intra-veineux (dose maxima 0,75, dose totale 4 à 6 gr.) associé au mercure les résultats suivants : sur 12 cas de chancres avec *Hecht* négatif, dans 1 seul cas, la réaction resta toujours négative ; dans les 11 autres, elle devint positive : soit d'emblée, à la 1^{re} injection, soit progressivement, en échelle, forma un plateau de durée variable, pour redevenir ensuite négative.

On voit donc combien serait rare le maintien de la négativité complète, sans « activation sérologique » avec la réaction de *Hecht*.

Enfin tout récemment, A. Léri, Tzanck et Véron, après avoir traité 17 cas de syphilis préhumorale par les arsénobenzènes rapportaient que, la réaction était toujours finalement négative quand le chancre avait moins de 12 jours, et quelquefois seulement quand il avait de 12 à 20 jours ; mais dans quelques cas la réaction *peut devenir momentanément positive*, au cours du traitement (crochet positif de Tzanck).

Ces résultats, qui montrent avec quelle peine on arrive à empêcher l'ascension passagère de la courbe sérologique, constituent justement pour L. Queyrat une indication formelle « de frapper le plus vite et le plus fort possible » à cette phase préhumorale, en employant de préférence le 606 aux doses indiquées plus loin.

Mais, en outre, il faut « frapper longtemps », et même dans les cas les plus favorables la nécessité de la prolongation du traitement est absolue, car on sait bien maintenant qu'un traitement trop court peut simplement *retarder* l'ascension de la courbe de la séro-réaction, et l'apparition des accidents secondaires, de plusieurs semaines et plusieurs mois (Gougerot).

b) L'action des *injections sous-cutanées ou intra-musculaires* d'arsénobenzènes par rapport à la séro-réaction à cette période de la syphilis est considérée comme analogue à celle des injections intra-veineuses, par un certain nombre d'auteurs, protagonistes de la méthode, et entre autres par *Léonard*, qui a rapporté il y a quelques années toute une série de résultats favorables. Plus récemment encore, Jeanselme, Pomaret et M. Bloch, employant par cette voie un nouvel arsénobenzène, l'éparséno, à des doses fréquemment répétées aboutissant à un total hebdoma-

naire élevé, rapportent une série d'observations de malades traités à la période préhumorale, et dont le B. W. est resté négatif.

Cependant certains auteurs, étudiant de très près et comparative-ment les deux méthodes, en pratiquant toute une série de séro-réactions rapprochées chez un grand nombre de malades à la période préhumorale, rapportent des conclusions intéressantes. Tzanek et Dohen, dans le service du Dr Darier, reconnaissant que les résultats sur les accidents cliniques étaient équivalents par les deux voies, trouvent cependant qu'à la période préhumorale, on notait entre elles des différences d'action sur la sérologie : les malades traités par voie intra-veineuse à doses normales (914 ou sulfarsénol) restèrent toujours complètement négatifs (1) ; les malades traités par voie sous-cutanée ou intra-musculaire (sulfarsénol, 914, épar-séno) présentèrent dans les 2/3 des cas un crochet de positivité en général totale, presque toujours transitoire (quelques jours) vers le 20^e jour du traitement. Il est à noter que les doses étaient assez rapprochées pour que, pendant la première semaine de traitement, la dose totale soit supérieure à celle injectée par voie veineuse, pendant la même semaine.

Récemment, Petges rapportait des conclusions analogues : si, dans les premiers jours du chancre, la voie sous-cutanée obtient des résultats aussi bons sur la séro-réaction que la voie intra-veineuse, un peu plus tard, du 8^e au 12^e jour du chancre, on observe une *apparition transitoire* du B. W. positif vers le 20^e ou 25^e jour ; phénomène que l'auteur attribue au temps perdu, qu'il a constaté aussi sur l'action thérapeutique objective.

Quelle est la valeur de ce *crochet positif*, pour apprécier l'efficacité respective des divers médicaments et méthodes thérapeutiques employées, et peut-il intervenir dans le pronostic ? Discuté par Ul. Simon et Gastinel, qui ne lui reconnaissent pas de valeur, il représente au contraire pour d'autres un signe important d'insuffisance (Tzanek, Queyrat), qui devrait le faire dénommer « *crochet d'insuffisance thérapeutique* » (Queyrat). Cependant la stabilité ultérieure de la courbe à l'air aussi durable par les deux méthodes.

B. SYPHILIS PRIMAIRE AU DÉBUT DE LA PHASE SÉROLOGIQUE.

Quand le traitement est institué, au moment même où la séro-réaction commençait à peine à s'élever, ou bien à la veille même de son ascension, la première injection arsenicale, quelle que soit la voie et la dose

(1) Des recherches ultérieures montrèrent cependant quelques exceptions (V. page 75.

employées, détermine une ascension rapide le plus souvent, ou parfois progressive ; qui est suivie ultérieurement d'un abaissement progressif, au bout d'un temps plus long que le « crochet tardif » dont nous parlions tout à l'heure, mais généralement assez court (2 à 3 semaines).

Ces cas seraient en réalité beaucoup plus fréquents, d'après *J. Gouin* et *Leblanc*, si l'on emploie comme test la réaction de Hecht-Bauer, plutôt que le Bordet-Wassermann type. Les auteurs attribuent aussi une grande importance à cette « activation sérologique » au point de vue de la possibilité de stérilisation de la syphilis.

C. SYPHILIS PRIMAIRE A LA PÉRIODE SÉROLOGIQUE (mais sans accidents secondaires).

La réaction étant complètement positive quand on commence le traitement, comment va-t-elle subir l'influence de celui-ci ? Cette influence sera différente, comme nous l'avons dit, suivant que le malade sera cliniquement encore porteur du chancre seulement, ou si déjà la roséole et les accidents secondaires sont déjà apparus. Nous étudierons donc séparément ces diverses éventualités.

En réalité, trois éléments principaux doivent être considérés dans cette étude : 1° le pourcentage de résultats négatifs après une ou deux séries ; 2° la rapidité avec laquelle se fait sentir l'influence du traitement sur la courbe ; 3° enfin la stabilité du résultat obtenu.

1° *L'état de la séroréaction*, après une première série d'injections arsenicales, dépend certainement de l'intensité et de la durée de cette série. Aussi lorsqu'on employait des séries courtes (3 à 4 injections de 0,40 à 0,60 de 606, une injection tous les 5 à 7 jours), les résultats du B. W. consulté à la fin du mois qui suivait la fin de la série, *étaient-ils souvent positifs* : quatre cas demeurés positifs sur sept (*Bayet*) ; résultats souvent faiblement positifs par *Duhot* ; ou bien s'ils étaient négatifs, ils étaient, nous le verrons, très souvent instables (*Nicolas et Charlet*).

Après les fortes séries prolongées qu'on fait actuellement, les résultats sont meilleurs : les *séro-réactions négatives*, après une série de 2,50 à 3,50 de 606, ou 5,50 à 6,50 de 914 seraient au nombre de 70 0/0 avec le 606 ; de 50 0/0 seulement avec le 914 d'après *Lacapère*. Elles seraient (après le 914) de 68 0/0 avec le B. W. type et de 28 0/0 seulement avec le Hecht, par *Cl. Simon et P. Gastinel*. D'autres donnent des statistiques un peu plus favorables, mais sans précision. L'administration d'une deuxième série abaisse par la suite beaucoup le nombre des 30 ou des 50 0/0 demeurés positifs douteux ou complets : mais il persiste, nous le verrons, quelques irréductibles.

2° Au bout de combien de temps, et après combien d'injections, l'ac-

tion se fait-elle sentir ? En général le début de l'influence se manifeste vers la fin du premier mois (20^e à 30^e par jour après le début de la série), puis après un stade variable d'oscillations, le plateau négatif s'installe du 20^e au 30^e jour (3 à 9 injections) et en moyenne vers le 40^e jour (6 inj. 5) (*Leredde et Rubinstein*) ; le 42^e jour, en moyenne, après le début du traitement pour *Guénot* ; du 35^e au 45^e jour, pour *Nicolas et Charlet*.

3^o Quant à la *stabilité* de cette négativation, elle varie, pour *Lacapère, Queyrat*, etc... avec le médicament employé : elle atteindrait 100 0/0 avec le 606 ; et 66 0/0 seulement avec le 914. Mais, à condition de faire durer la série assez longtemps et d'atteindre une dose totale assez forte ; car lorsqu'on ne faisait que 3 à 4 injections de 606 (30, 50, 50, 50), l'instabilité était beaucoup plus grande (*Nicolas et Charlet*). Nous verrons cependant la nécessité d'une longue surveillance sérologique, et de traitements de consolidation.

D. SYPHILIS SECONDAIRE.

La résistance de la courbe est, en général, plus tenace, de l'avis de tous les auteurs.

1^o Aussi la *proportion des B. W. négatifs* après une série est-elle plus faible que tout à l'heure :

66 0/0 avec le 606 (2 gr. 20 à 2 gr. 50) (*Lacapère*) ;

68,6 0/0, un mois après une série de 2 gr. 10 à 3 gr. de 606 (*Queyrat*) ;

35 0/0 seulement après 5 gr. 40 à 6 gr. 50 de 914 pour *Lacapère* ; 40 0/0 environ, après 4 à 5 gr. de 914, pour *Queyrat* ; 25 0/0 seulement pour *Cl. Simon et Gastinel*, et même 8 0/0 seulement si on emploie la réaction de *Hecht*.

Il est à noter qu'ici aussi, après les séries courtes de 606 (4 injections) les résultats étaient beaucoup moins bons : 1/9 des cas (*Bayet*) ; modifications lentes, tardives, nécessitant le plus souvent plusieurs séries (*Guénot*).

Les injections *sous-cutanées* ou *intra-musculaires* d'arsénobenzènes auraient, au contraire, dans ces cas, (et en cas de chancre avec B. W. positif également) une action supérieure pour les protagonistes de la méthode : tous les malades traités par une série de 2,80 d'éparséno intra-musculaire d'une durée de 53 jours, sont devenus négatifs, dans les observations de *Jeanselme et Pomaret*... Cependant avec le sulfarsénol sous-cutané, *Tzanck et Dohen* ont trouvé des résultats analogues à ceux donnés par la voie intra-veineuse : soit 2/3 des cas négatifs, en moins de deux mois.

2° *Quelle est la rapidité d'action sur la courbe ?* En pleine syphilis secondaire, l'influence du traitement est toujours assez lente à se faire sentir, et d'autant plus semble-t-il que le malade est plus avancé dans la période secondaire. L'action est plus ou moins rapide suivant les médicaments et les méthodes employées, mais il résulte des recherches récentes du P^r Jeanselme que quel que soit le médicament employé, la courbe a le même profil. Cet auteur, chez des malades traités par le 606 ou le 914 intra-veineux, ou par du bismuth ou par du calomel intramusculaire, a pratiqué une séro-réaction quotidienne. La courbe ainsi obtenue est la suivante :

1° Plateau positif (H_0) durant plus ou moins longtemps suivant le médicament employé, et suivant le sujet ;

2° Période d'oscillations (stade amphibole), qui peuvent être de très grande amplitude (H_8 à H_0 d'un jour à l'autre) ;

3° Période de plateau négatif (H_8).

L'action la plus rapide est celle du 606 *intra-veineux* : mais encore faut-il au minimum 25 jours de plateau positif, et le plus souvent 30 à 40 jours ; puis survient la phase d'oscillations ; enfin le plateau négatif qui commencerait le plus souvent du 42 au 60^e jour, d'après Emery (à moins que la séro-réaction ne soit résistante).

L'action du 914 est notablement moins rapide. Pour Leredde et Rubinstein, le plateau négatif commence dans le plus grand nombre de cas du 55^e au 70^e jour (chiffres extrêmes : du 40^e au 80^e jour).

Les auteurs qui ont employé la *voie intra-musculaire et sous-cutanée* donnent des chiffres sensiblement analogues : la phase négative serait atteinte avant le 53^e jour, avec l'éparséno (Pomaret) au bout de deux mois environ, avec le sulfarsénol sous-cutané (Tzanck).

3° *La stabilité des résultats* après une série n'est ici complète avec aucun des arsénobenzènes : plus grande cependant avec le 606 (66 0/0 des cas) qu'avec le 914 (57 0/0) d'après Lacapère. Une deuxième série est donc nécessaire après laquelle ne persistent que quelques cas positifs.

E. SYPHILIS TERTIAIRE.

L'arsénothérapie fait parfois céder la séro-réaction avec une remarquable facilité ; d'autres fois elle est au contraire extrêmement tenace, quand il s'agit surtout de foyers peu accessibles à la thérapeutique (syphilis nerveuse en particulier).

Elle cède cependant en général à un traitement suffisamment prolongé, mais parfois reste *irréductible*.

BISMUTH

L'action du traitement bismuthique sur la courbe sérologique est évidente et remarquable, considérablement supérieure à celle du traitement mercuriel, et à mettre en parallèle avec celle du traitement arsenical. De nombreux travaux tout récents ont nettement établi cette action, et nous apporterons nous mêmes les résultats de nos observations. Les résultats obtenus par les différents auteurs sont cependant loin d'être superposables ; cela tient sans doute à la diversité des réactions des divers individus recevant le même traitement, diversités que nous avons déjà constatées avec le traitement arsenical. Mais de l'ensemble des travaux se dégage pourtant une série de faits positifs, qui permettent actuellement d'apprécier à sa valeur l'action de la bismuthothérapie sur la réaction de B. W. aux différentes étapes de la syphilis.

Les courbes sérologiques ont été étudiées avec la plupart des préparations actuellement employées. Nous-même avons étudié les variations de la séro réaction chez 32 malades aux diverses phases de l'infection ; les prélèvements de sang avaient lieu avant le début du traitement, puis régulièrement toutes les semaines pendant la durée de la série d'injections, et après la fin de la série, le plus souvent et le plus longtemps possible ; les réactions pratiquées étaient toujours le Bordet-Wassermann type et le Hecht.

A. — SYPHILIS PRIMAIRE A LA PÉRIODE PRÉHUMORALE.

Dès le début du traitement bismuthique, les syphiligraphes signalèrent l'heureuse action du traitement sur la séroréaction des chancres au début, qui *négative* avant le début du traitement, *l'était encore* à la fin de la série, et le demeurait chez les malades qui purent être suivis, en même temps que n'apparaissait *aucun accident secondaire*. Telles sont les observations de Levaditi, Fournier et Guénot, Demelin, Cl. Simon, Pautrier, etc.. dont quelques-unes furent suivies dix et onze mois.

En présence d'aussi bons résultats, la courbe sérologique fut étudiée de très près, pendant toute la durée du traitement, afin de voir si les résultats atteints à cette période pouvaient rivaliser avec celles obtenues avec les arsénobenzènes. Les résultats publiés sont les suivants :

Mlle Sloth, traitant, dans le service du *Pr Ehlers*, les malades par 2 injections de 0,30 de Quinby chaque semaine, a vu que leur séroréaction ou bien se maintenait *complètement négative pendant toute la série* et le demeurait par la suite ; ou bien était *un moment activée* (faiblement positive) vers le huitième jour, puis redevenait négative. Tout

dépend, d'après l'auteur, de la date de l'infection, les résultats les plus favorables s'observant quand le traitement est très précoce.

Spinetta, expérimentant une préparation soluble dans le service de *M. Milian*, a noté également une *activation* (moyennement positive) qui disparaissait le 30^e jour.

Léri et Tzanck, traitant dix-neuf cas de chancre avec B. W. négatif par diverses préparations de bismuth parallèlement à 17 cas traités par l'arsenic rapportent que :

1^o Tous les chancres traités avant le 12^e jour, ont finalement avec les deux méthodes un *résultat négatif* : dans quelques cas, ni l'un ni l'autre médicament n'ont pu empêcher un *crochet positif*, le bismuth ayant évité le crochet au moins autant que l'arsenic.

2^o Dans les cas de chancres de la 3^e semaine, cependant, ce crochet s'est toujours montré avec le bismuth, tandis que l'arsenic a pu l'éviter quelquefois. Mais d'autre part les quelques rares cas restés positifs en fin de série se sont plutôt montrés avec l'arsenic qu'avec le bismuth.

Hudelo et Rabut rapportent récemment des résultats plus constants, obtenus avec diverses préparations insolubles (quinio-bismuth et oxydes). Les *quinze malades* traités sont restés *négatifs* en fin de série. Il y eut seulement pour l'un d'entre eux un petit et éphémère crochet (H6) à la 5^e injection. Les résultats obtenus furent tous très durables. Les seuls insuccès enregistrés par ces auteurs concernaient des malades traités par injections intra-veineuses d'une préparation soluble, (tartro-bismuthate en milieu soufré) (sigmuth) : deux malades, porteurs de chancres, avec B. W. négatif, devinrent complètement positifs à la 5^e et à la 10^e injection.

Nous avons pu, nous-même, apprécier l'action du bismuth sur la sérologie chez six malades à cette période, et avons constaté également des résultats très intéressants. Ces six malades dont le B. W. était encore négatif avaient tous en fin de traitement un résultat également négatif et n'ont pas présenté d'accidents secondaires. Les préparations employées étaient le colmuthol (colloïdal) intra-musculaire, le quinio-bismuth, le curalguès. L'un deux cependant (Obs. V) ne put être suivi assez longtemps. La date d'apparition des accidents primitifs était, au dire des malades, de 4, 5, 8, 10, 13 et même 20 jours (environ) pour l'un deux ; les réactions de B. W. et de Hecht pratiquées toutes les semaines, ont été complètement négatives, sauf dans l'Obs. VI, où il s'agissait d'un chancre à une période très avancée de la phase préhumorale (20^e jour du chancre) : à la 3^e injection, le B. W. devient — — — + et le Hecht — — ++ d'une façon transitoire (deux semaines) ; puis les deux réactions demeurèrent négatives. Les cinq

malades qui purent être assez suivis le furent un mois, trois mois, quatre mois, six et dix mois : ces malades reçurent une deuxième série de bismuth trois semaines après la fin de la première ; puis en général des cures mercurielles de soutien : les réactions de B. W. et de Hecht, pratiquées avant et après chaque série, ont toujours été négatives.

Ces résultats sont certainement très favorables, leur stabilité paraissant bien assurée, sinon définitive (car on connaît quelques cas de réveils très tardifs de l'infection, après des mois et des années). Il faut, en effet, avant de se prononcer en faveur de l'extinction définitive du virus, faire les plus grandes réserves, suivre les malades pendant des mois, car on sait bien maintenant qu'un traitement à cette période préhumorale (même au début du chancre) peut simplement retarder des semaines ou parfois des mois l'apparition de la séro-réaction ou des accidents secondaires ; de nombreux cas ont été signalés avec le mercure, et avec les arsénobenzènes : il en existe avec le bismuth, et nous en avons observé récemment un cas très démonstratif. Il s'agissait d'un sujet porteur d'un chancre âgé de 12 jours, dont le B. W. et le Hecht étaient encore négatifs ; pendant le traitement qui dura quatre semaines, (injections intra-veineuses de bismuth) les réactions demeurèrent négatives ; le malade se crut guéri et cessa tout traitement ; un mois après son départ, le B. W. était toujours négatif ; pendant trois mois encore, aucun accident n'a été constaté par le malade ; mais après ce délai une éruption abondante de syphilides papuleuses plantaires et palmaires apparut tout à coup, accompagnée de plaques muqueuses buccales, et de B. W. complètement positif.

On conçoit donc les réserves qui s'imposent en présence de pareils faits, quel que soit d'ailleurs le traitement appliqué à la période préhumorale. Mais ces réserves étant faites, les résultats de la médication bismuthée, à cette période, nous paraissent très intéressantes. Des ascensions de la séro-réaction, très légères et très transitoires ont certes été signalées par plusieurs auteurs : nous avons vu qu'il pouvait en être ainsi avec le traitement arsenical intra-musculaire et même intra-veineux (Cl. Simon et Gastinel, J. Gouin et Leblanc) et que même en employant les doses rapidement croissantes et massives d'arsénobenzènes par voie intra-veineuse, si dans la très grande majorité des cas, les résultats étaient tout à fait favorables, on pouvait de temps à autre assister à l'ascension passagère de la courbe ; ces cas seraient exceptionnels, nous l'avons vu, pour Queyrat si l'on utilise le 606 en injections intra-veineuses à doses rapidement croissantes et suffisantes.

B. — SYPHILIS PRIMAIRE AU DÉBUT DE LA PÉRIODE HUMORALE.

L'ascension de la courbe sérologique, (activation sérologique) est alors de règle, lorsqu'on s'adresse à des malades dont le B. W. commence à marquer H6 ou H5 ou même dont le B. W. est encore négatif, mais dont le Hecht est déjà légèrement positif. Ce fut le cas de deux de nos malades soumis aux injections de colmuthol (colloïdal) intra-musculaire : Obs. VIII (chancre du menton datant de 21 jours) et Obs. IX (chancre du prépuce datant de 18 jours). Les courbes furent les suivantes :

Obs. VIII. — Au début..... B. W. — — — + ; Hecht : — — + +
Après 1 semaine B. W. — + + + ; Hecht : + + + +
Après 2 » B. W. — — + + ; Hecht : — + + +
Après 3 » B. W. — — + + ; Hecht : — — + +
Après 4 » B. W. — — — — ; Hecht : — — — +
Après 5 » B. W. — — — — ; Hecht : — — — —

Obs. IX. — Au début..... B. W. — — — — ; Hecht : — — + +
Après 1 semaine B. W. — — + + ; Hecht : + + + +
Après 2 » B. W. + + + + ; Hecht : + + + +
Après 3 » B. W. + + + + ; Hecht : + + + +
Après 4 » B. W. — — + + ; Hecht : — + + +
Après 5 » B. W. — — — — ; Hecht : — — + +
Après 6 » B. W. — — — — ; Hecht : — — — —

On voit qu'ici, il ne s'agit pas d'un simple « crochet positif transitoire », mais d'une durée relativement longue : 3 semaines chez l'un, 5 semaines chez l'autre malade. Le plateau négatif, une fois atteint, les séro-réactions ultérieures furent toutes négatives.

C. — SYPHILIS PRIMAIRE A LA PÉRIODE SÉROLOGIQUE.

Lorsque la séro-réaction est déjà à la période du plateau positif, même depuis peu de jours (nous sommes ici en présence de chancres du 20^e au 45^e jour), l'action du traitement bismuthique est évidente, mais considérée comme assez lente par plusieurs auteurs :

Fourmier et Guénot écrivent que le plus souvent deux séries de trépol sont nécessaires dans ces cas pour négativer complètement le B. W., ce qui demande un délai moyen de 60 à 120 jours. (2 à 4 mois). Les B. W. négatifs après une seule série (1 mois 1/2) seraient donc rares.

Lortat-Jacob et Roberti n'ont également, au bout de 2 mois, vu aucun cas négatif.

André Léri, Tzanek et Péron comparant l'action du bismuth et des

arsénobenzènes sur des syphilis primaires avec B. W. positif trouvent que la réaction reste *1 fois sur 6 positive* après le traitement bismuthé, contre 1 fois seulement sur 18 après traitement arsenical.

Cl. Simon a obtenu des résultats analogues : en général la première série ne fait qu'amorcer la descente de la courbe, qui très souvent devient négative un certain temps après la cessation du traitement.

D'autres auteurs, cependant, donnent des résultats nettement plus favorables ; et il nous a paru également qu'à cette période préroséolique, la courbe sérologique s'abaissait d'une façon plus précoce et plus constante.

Ainsi Mlle Sloth signale que le quiniö-bismuth après avoir quelquefois renforcé la séro-réaction au bout d'une semaine la fait rapidement descendre *dans tous les cas*. Jeanselme signale un cas négativé le 28^e jour et maintenu négatif.

Spinetta, avec le sel soluble employé par Milian (éther-sel de Mouneyrat) a remarqué que l'action sur le B. W. commence à la 4^e injection, soit le 15^e jour en moyenne ; à partir de cette date, la phase de descente est progressive ou oscillante, et le plateau négatif commence *au bout d'un mois*.

Hudelo et Rabut, sur 10 malades suivis traités par les sels insolubles, ont obtenu 7 fois un B. W. et Hecht négatifs après une série (15 injections), c'est-à-dire *au 45^e jour*, et 3 fois un B. W. et Hecht plus que négatifs (Hg).

Nous avons pu traiter 10 malades à cette période mais quatre d'entre eux abandonnèrent tout traitement peu de temps après la cicatrisation de leurs chancre, au 25^e, 12^e et 15^e jour de leur traitement ; à cette date leur séro-réaction était encore positive, mais déjà on constatait dans deux cas un léger fléchissement (B. W. — ++++) le 15^e et le 25^e jour.

Chez les *six malades* qui continuèrent leur traitement la *séro-réaction fut rendue complètement négative par le traitement bismuthique pendant la première série* :

En effet, la courbe du B. W. fut :

Dans l'obs. X et XII	influencée le 21 ^e jour,	<i>négative le 32^e jour</i>
« « XI	id. le 15 ^e »	<i>négative le 28^e jour</i>
« « XIII	id. le 21 ^e »	<i>négative le 39^e jour</i>
« « XIV et XV	id. le 15 ^e »	<i>négative le 32^e jour</i>

Dans tous nos cas, donc, de chancre avec B. W. positif, la séro réaction fut influencée du 15^e au 21^e jour et *négative du 28^e au 40^e jour*, c'est-à-dire avant la fin de la première série qui durait 45 jours environ (colmuthol intra-musculaire).

D. — SYPHILIS SECONDAIRE.

La résistance de la courbe sérologique s'accuse.

L'action du bismuth est pour quelques auteurs très lente à cette période : Lortat-Jacob et Roberti ont trouvé tous leur cas complètement positifs deux mois après le début de la 1^{re} série de Quinby. Fournier et Guénot disent aussi que le B. W. n'est jamais négatif après une série; il faut plusieurs mois pour cela : *de deux (rarement) à cinq mois*. Cl. Simon, Rabreau et Bralez ont également trouvé lente l'action de diverses préparations de bismuth expérimentées dans la syphilis secondaire : le plateau de positivité complète persisterait pour ces auteurs *douze à seize semaines*, après lesquelles la négativité complète arriverait rapidement.

Le P^r Jeanselme, dans les premières observations de syphilis secondaires récentes qu'il a publiées, a observé un plateau positif de 25 à 30 jours, puis une phase d'oscillations de 15 à 20 jours, et le début du plateau négatif vers le 45^e jour du traitement (3 injections de 0,30 Quinby par semaine). Les travaux ultérieurs entrepris par l'auteur sur la rapidité d'action respective des différents agents antisypilitiques sur la séro-réaction, lui ont cependant montré que le bismuth se plaçait après le 914 et surtout le 606 intra-veineux.

D'autres auteurs, cependant, ont noté une action plus rapide :

Mlle Sloth, dans le service du P^r Eblers, employant également le quinio-bismuth (2 injections par semaine) a toujours vu le B. W. négatif *avant la fin du 2^e mois*, souvent bien avant.

Hudelo et Rabut, avec les sels insolubles, ont obtenu chez 28 malades ayant pu recevoir le traitement normal, 24 cas complètement négatifs, et 4 cas seulement positifs partiels ou totaux, *après une seule série*; une 2^e série les négativa, sauf un seul. Ces résultats furent définitifs (les malades continuant leur traitement) ; aussi les auteurs insistent sur la quasi-constance, la rapidité et la stabilité des résultats obtenus.

Spinetta (service D^r Milian) a été frappé de l'action rapide du bismuth soluble sur les syphilis secondaires surtout récentes : B. W. négatif au bout d'un mois, un cas de roséole récente; *de deux mois* un cas de roséole finissante ; les préparations insolubles agiraient plus lentement : au bout de 2 mois, la réaction est influencée, puis devient rapidement négative. Mais l'action du bismuth a paru *peu durable* à cet auteur, la séro-réaction lui ayant semblé redevenir souvent positive, si on ne pratique qu'une série.

A. Léri, Tzanck et Péron constatent la persistance de la positivité

1 fois sur 4,3, après traitement bismuthé ; 1 fois sur 6 seulement après traitement arsenical.

Lacapère et Galliot, tout en reconnaissant l'action sérologique du bismuth (colloïdal intra-veineux) inférieure à celle du 606, la trouve cependant très active.

Après une série de bismuth (20 injections) vers le 45^e jour, ils trouvent 30 0/0 des cas totalement *négatifs*, 70 0/0 faiblement positifs, mais qui seraient certainement devenus négatifs si on avait pu prolonger le traitement jusqu'à 30 injections. Après une série de 606, vers le 45^e jour, on trouve plus de 50 0/0 de cas totalement négatifs.

Enfin, les malades que nous avons suivis sont au nombre de vingt-quatre ; mais quatorze seulement le furent assez longtemps pour apprécier l'évolution de la courbe sérologique. Sur ces quatorze malades, ayant chacun reçu une série de bismuth (colmuthol, quinby, curalues) d'une durée de 45 à 50 jours en moyenne, *dix furent négatives pendant la série* à la 4^e, 5^e, 6^e, ou 7^e semaine du traitement ; *quatre restèrent positifs* complets ou légèrement positifs, au bout de deux mois :

Les dix réactions négatives furent les suivantes :

Obs. XIX : B. W. influencé après 3 semaines ; négatif après 5 semaines

Obs. XX : » » 3 » ; » » 4 »

Obs. XXII : » » 5 » ; » » 7 »

Obs. XXIII : » » 3 » ; » » 6 »

Obs. XXIV : » » 4 » ; » » 5 »

Obs. XXXII : » » 3 » ; » » 5 »

Obs. XXXIII : » » 3 » ; » » 4 »

Obs. XXXIV : » » 5 » ; » » 7 »

Obs. XXXV : » » 3 » ; » » 6 »

Obs. XXXVI : » » 4 » ; » » 6 »

Par contre les 4 suivantes donnèrent les résultats suivants :

Obs. XXVI et XL : Le B.-W. était au bout de 2 mois — +++

Obs. XXVIII et XLI : Le B.-W. était au bout de 2 mois +++++

Les autres malades n'ont pas été assez longtemps suivis.

*
**

Les recherches des différents auteurs sont loin, on le voit, d'arriver à des conclusions identiques : Si nous cherchons en effet à résumer leurs impressions sur l'action du traitement sur la sérologie des syphilis secondaires, nous constatons :

1^o Que la *proportion de séro-réactions négatives* après une seule série

d'injections, nulle pour certains (Lortat, Jacob, Fournier et Guénot) est considérable pour d'autres et presque égale à 100 0/0 (Hudelo et Rabut, Mlle Sloth...). En fait ces divergences tiennent sans doute à la rapidité de l'action sérologique : celle-ci se trouvant plus faible dans un certain nombre de cas, l'examen des sérums, fait immédiatement après la série, donnera encore un grand nombre de résultats positifs, tandis qu'un examen fait un mois plus tard (sans traitement intercalaire) améliorera considérablement la proportion des séro-réactions négatives ; c'est, en effet, ce qu'a constaté Cl. Simon, c'est ce qui ressort des statistiques de Lacapère et Galliot, et de nos recherches personnelles.

2° La *rapidité de l'influence du traitement* sur la courbe sérologique est en effet très diversement appréciée. Cette influence considérée comme *très lente* par nombre d'auteurs (Cl. Simon, Fournier et Guénot, Lortat-Jacob...) fut trouvée *rapide* au contraire par d'autres (Hudelo et Rabut, Mlle Sloth, Spinetta...). Nous pensons en réalité, avec le P^r Jeanselme, Lacapère et Galliot... que, au point de vue de sa rapidité, son action, tout en étant de l'ordre de celle des arsénobenzènes, se place après eux (surtout du 606), pas loin de celle du 914. Mais il ne peut s'agir là que de moyennes.

3° La *stabilité* des résultats obtenus, par contre, est appréciée également par la très grande majorité des auteurs, qui le considèrent comme remarquable, du moins dans la plupart des cas.

E. SYPHILIS TERTIAIRE.

La séro-réaction est ici plus tenace, comme nous avons pu le constater à propos du traitement arsenical ; mais l'action du bismuth est particulièrement intéressante et même, pour A. Léri, Tzanck et Péron, supérieure à celle de l'arsenic : la négativation s'obtiendrait 2 fois sur 3 avec le bismuth, et 2 fois sur 4 seulement avec les arsénobenzènes.

Les résultats, à cette période, sont, du reste, tellement variables qu'il est difficile d'établir une comparaison entre deux méthodes ; c'est ainsi que nous avons eu une fois un B. W. négatif en un mois et demi (Obs. XLII), tandis que d'autres sont restés positifs plusieurs mois.

F. SYPHILIS ANCIENNES AVEC SÉRO-RÉACTION POSITIVE.

Il s'agit de malades chez lesquels on ne peut déceler de lésions spécifiques en évolution, mais dont le B. W. est positif, et souvent d'une façon tenace. L'action du bismuth est cependant très souvent favorable : dans 50 0/0 des cas, une seule série a pu négativer ces

réactions (Hudelo et Rabut) avec un résultat stable chez les $\frac{2}{3}$ des malades. Dans les autres cas plusieurs séries sont nécessaires.

L'action du traitement bismuthique est particulièrement intéressante chez ceux de ces malades qui ont déjà reçu un traitement arsenical prolongé sans que la séro-réaction s'abaisse jusqu'à devenir négative. Ces *séro-réactions « irréductibles »* dont nous avons déjà parlé sont d'autant plus rares que le traitement est plus longtemps prolongé, et d'après certains auteurs, elles seraient exceptionnelles ou même inexistantes, si l'on a suffisamment de persévérance et d'énergie dans le traitement.

En réalité, il en est ici comme avec les lésions arséno-résistantes dont nous parlerons tout à l'heure : il n'est pas douteux qu'il existe un certain nombre de malades dont le B.-W. résiste à des cures répétées hydrargyro-arsenicales, alors qu'une ou deux séries bismuthiques en arrivent souvent à bout. On conçoit donc l'intérêt de la question, car les auteurs sont maintenant d'accord pour persévérer dans la lutte contre l'infection jusqu'à la négativation complète de la séro-réaction. Car il est bien entendu actuellement que si la constatation d'un B.-W. négatif ne doit en aucune façon endormir la vigilance du médecin, au contraire, l'existence et la persistance d'une séro-réaction positive doivent (pour la plupart des auteurs du moins) être considérées comme une manifestation d'activité latente de l'infection, et par suite d'une menace possible d'accidents.

Les résultats obtenus par le bismuth ne sont pas constants ; aussi sont-ils diversement appréciés. La plupart des auteurs cependant ont rapporté des essais favorables (Demelin, Wallon, Milian, etc...) Hopkins chez des malades, dont le B.-W. résistait à des cures alternées de 914 et d'huile grise, depuis 1 an $\frac{1}{2}$, 2 ans, 3 ans et 3 ans $\frac{1}{2}$, a pu obtenir la négativation avec 1 à 2 séries de bismuth ; le résultat fut définitif 3 fois sur 4.

Au contraire, sur 4 malades, insensibles à de très fortes doses de 914 et d'huile grise, Spinetta obtint 3 insuccès, et 1 négativation qui ne se maintint pas.

Cependant Léri, Tzank et Péron, rapportant plus récemment leurs résultats, signalent dans ces cas 8 succès sur 9 cas à la période secondaire, et 3 sur 4 à la période tertiaire. Il y a donc lieu, d'après ces auteurs, chez ces arséno résistants de s'adresser au traitement bismuthique qui donne souvent rapidement le résultat désiré.

Les essais que nous avons faits dans ce sens ont été, le plus souvent, favorables ; nous rapportons plus loin 9 observations de B.-W. résistants ; dans 7 cas, la négativation fut obtenue par une série le plus

souvent, rarement deux séries de quinio-bismuth. (V. obs. 65, 66, 67, 68, 69, 70 et 73). Dans deux cas le B.-W. est resté positif, malgré deux séries consécutives (Obs. 71 et 72).

*
* *

Il n'est peut être pas inutile, à la fin de cette étude de l'influence du bismuth sur la séro-réaction, de la comparer aux résultats obtenus avec les arsénobenzènes.

1° *A la période pré-humorale*, leur action est manifeste, puisqu'avec les deux méthodes, la séro-réaction reste en définitive presque toujours négative, et que les accidents secondaires n'apparaissent pas, à condition, nous le répétons, que le traitement soit intense et prolongé.

Cependant, si l'on tient compte de la valeur du « crochet positif » ou « activation passagère », on a pu observer qu'il était un peu plus fréquent avec le traitement bismuthique qu'avec le traitement arsenical, et qu'il serait même absent, d'après Queyrat, en cas de traitement intensif par le 606 intra-veineux, qui serait en conséquence préférable.

En fin de compte, disent Léri, Tzanck et Péron, le bismuth, à la période pré-humorale, paraît mériter d'être mis presque sur le même pied que l'arsenic. On peut ajouter que si le traitement arsenical ne peut, pour une raison ou pour une autre, pas être appliqué dans toute son intensité, et seulement d'une façon médiocre, il y a tout avantage à lui substituer le traitement bismuthique.

2° *A la période sérologique* l'action des deux médicaments sur le B.-W. positif est considérée comme remarquable par tous les auteurs ; nous pensons qu'elle est nettement plus facile et constante avant l'apparition de la roséole.

Sur la différence d'action entre le bismuth et les arsénobenzènes, il y a entre les auteurs des divergences assez grandes.

Il nous paraît que, dans l'ensemble des cas, la *rapidité* d'action du bismuth est un peu moins grande que celle d'un traitement arsenical intra-veineux *intensif et bien conduit* ; la différence est assez faible s'il s'agit de 914, plus accentuée s'il s'agit de 606.

La *constance d'action* nous paraît à peu près égale (supérieure pour certains) légèrement inférieure à la période secondaire, légèrement supérieure à la période tertiaire aux arsénobenzènes d'après Léri. Quant à sa *stabilité*, elle nous paraît supérieure avec le bismuth, et ce n'est certes pas là une moindre qualité.

*
* *

Si l'on envisage l'action respective des diverses préparations bismuthiques, on peut noter quelques différences, qui sont du reste diversement appréciées par les auteurs.

Les sels insolubles sont de beaucoup les plus fidèles et les plus stables pour Hudelo et Rabut ; les solubles leur ont donné des résultats inconstants, parfois peu durables ; le sismuth intra-veineux en particulier, se montra peu actif à ce point de vue.

Les sels solubles ont cependant donné des résultats rapides à Spinetta (éther-sel) mais peu durables ; bons résultats avec le sismuth intra-musculaire (Pautrier) ; lents et peu durables, au contraire, avec le sismuth intra-veineux.

Les préparations colloïdales paraissent en cela se rapprocher des sels insolubles, si l'on en juge par les bons résultats obtenus par Lacapère et Galliot et par nous-même.

C. — HYDRARGYRO, ARSENO, BISMUTHO. — RÉCIDIVES

S'il est presque toujours facile de faire disparaître, « de blanchir » la plupart des lésions syphilitiques que nous avons étudiées, à l'aide de chacun des médicaments antisymphilitiques, il est moins aisé d'éviter à coup sûr la réapparition de nouveaux accidents. Ces accidents peuvent se montrer après une période de « silence » extrêmement variable ; mais c'est après le « blanchiment » de l'accident primaire ou des accidents secondaires qu'ils se montrent le plus souvent : ils constituent les *récidives* syphilitiques, qui se présentent sous la forme de nouveaux accidents cutanéomuqueux, mais aussi de localisations viscérales ou nerveuses.

Avec le *traitement mercuriel*, tel qu'on le pratiquait autrefois, les récidives étaient très fréquentes, car le faible traitement d'entretien que l'on donnait aux malades, une fois leurs lésions cicatrisées, était loin d'avoir toujours, de l'avis même des auteurs, un effet préventif. En fait, à mesure que le traitement par les diverses préparations mercurielles était rendu plus intensif et plus prolongé, le nombre de ces récidives diminuait considérablement. Cependant, il existe des malades relativement nombreux, qui, dès qu'ils cessent leur traitement intensif, présentent au bout de quelques jours à quelques semaines de nouveaux accidents parfois remarquablement florides : les plaques muqueuses buccales sont parmi les plus tenaces et les plus récidivantes, surtout

chez les sujets fatigués, alcooliques, et les fumeurs. A ce point de vue, il sera bon de se méfier des sels solubles, y compris le cyanure dont la puissance de « blanchiment » est en général si grande, et de pratiquer à leur suite, une série de sels insolubles, dont l'action paraît plus durable.

Quand fut appliquée l'*arsénothérapie*, on crut, en présence de la rapidité des résultats obtenus sur les accidents syphilitiques, à la disparition de l'infection, à la thérapia sterilisans magna, et par conséquent à la suppression des récidives. Mais au contraire, pendant les premières années de l'application du nouveau traitement, qui était toujours de *courte durée*, (une seule, deux, ou trois injections), tous les syphiligraphes signalèrent de nombreuses et souvent graves récidives, survenant un à deux mois après la fin de la série arsenicale. Ces récidives étaient diverses, mais avec quelques caractères spéciaux qui se répétaient assez volontiers : c'étaient quelquefois des *récidives in situ*, à l'emplacement du chancre, ou d'autres fois une explosion d'*accidents secondaires cutanéomuqueux*, ces accidents prenant assez volontiers une marche grave, ulcéreuse, due d'après certains auteurs, à l'action des arsénobenzènes, qui auraient une tendance à « tertiariser » la syphilis. Mais outre ces récidives cutanéomuqueuses, on observait aussi avec une fréquence qui inquiéta fort la plupart des thérapeutes, des *viscéro-récidives* (hépatites surtout) et surtout des *neuro-récidives* parfois graves (névrites optiques, auditives, faciales, etc... précédées ou non d'ictus, méningites, etc...) que l'on considéra d'abord comme des accidents toxiques directement imputables à l'arsénobenzol lui-même, puis que l'on rattacha à l'infection syphilitique, mais dont la localisation sur ces organes, aurait été favorisée par l'action préalable hépatotrope et surtout neurotrope des arsénobenzènes.

Actuellement, avec les traitements prolongés tels qu'ils doivent être pratiqués, les récidives tendent à devenir exceptionnelles ; tous les auteurs ont pu constater que c'était la syphilis qui était bien responsable de ces redoutables accidents nerveux, mais que leur apparition était particulièrement à craindre, *en cas de traitement écourté et de doses insuffisantes* : d'où le danger des traitements insuffisants, sur lesquels de nombreux auteurs ont insisté (Leredde, Milian, Emery, M. Pinnard, Petges, etc...) et la conclusion du P^r Jeanselme « Mieux vaut pas d'arsenic que pas assez d'arsenic ».

Au contraire, avec un premier traitement régulier, et suffisamment prolongé, suivi d'une nouvelle série arsenicale après un court repos (3 à 6 semaines) ces graves accidents ne sont pour ainsi dire plus à craindre.

Il n'est cependant pas douteux qu'il est arrivé à tout médecin de rencontrer (exceptionnellement) quelques malades qui, après une première série arsenicale suffisante, se représentait deux, trois, ou quatre semaines après avec des lésions tout à fait actives et virulentes souvent même très florides (plaques muqueuses, éruptions papuleuses... iritis, périostites, etc...). Dans certain cas, une deuxième série arsenicale fait disparaître cette reprise de l'infection ; mais dans d'autres, les accidents récidivent après chaque série avec une ténacité parfois remarquable. Nous en rapportons trois observations particulièrement démonstratives, dans lesquelles un traitement bismuthique fit disparaître avec la plus grande facilité et pendant toute la durée de l'observation des malades (3, 6 et 8 mois) de tenaces accidents récidivants. (Voir obs. 53, 54, 55).

Il est possible que si on avait forcé les doses, rapproché encore les séries, employé le 606 au lieu du 914, ces accidents auraient fini par disparaître ; mais il y a certainement là une résistance particulière aux arsénobenzènes, qui, mise en présence de la sensibilité de ces lésions au traitement bismuthique, doit faire opter sans hésitations dans ces cas particuliers, pour cette dernière arme thérapeutique.

Le traitement de la syphilis par les *préparations bismuthiques* est pratiqué depuis un temps suffisamment long pour qu'on puisse tenter d'apprécier la stabilité des résultats obtenus par elles.

L'impression première fut que si l'action du bismuth, paraissait en général un peu moins rapide que celle des arsénobenzènes, elle était sans doute remarquablement *durable*. Et en fait, de toutes les communications déjà parues se dégage cette impression que les malades soumis au traitement bismuthique régulier, composé de deux à trois séries séparées chacune par un mois de repos n'ont présenté aucune récidive ni clinique ni sérologique ; et en effet la grande majorité des auteurs insistait sur la *stabilité* des résultats obtenus.

Cette stabilité n'est cependant pas absolue. Ainsi, après une seule série d'injections bismuthiques, les récidives, quoique rares, sont cependant possibles. En effet, les malades, qui de leur propre autorité ont interrompu leur traitement après une seule série, et qui ont été revus quelques mois plus tard, ne présentaient généralement pas d'accidents et conservaient une séro-réaction négative : mais quelques-uns, cependant, ont été revus en pleine récidive. (Cas de Spinetta ; observation de Teissier, etc...). Cependant leur nombre paraît réellement faible, et, autant que la courte carrière du bismuth permet de porter un jugement à ce sujet, on peut croire à la remarquable stabilité des résultats obtenus par la nouvelle médication.

D. — HYDRARGYRO, ARSENO, BISMUTHO. — RÉSISTANCES

La résistance de certaines syphilis au *traitement mercuriel* est depuis longtemps signalée par les syphiligraphes, et Fournier, Barthélémy, Gaucher en ont rapporté déjà plusieurs observations caractéristiques ; depuis, les cas se sont multipliés, mais ils sont bien loin d'être tous publiés. Il est à noter que sous le nom d'hydrargyro-résistance, nous n'avons pas tant en vue les accidents particulièrement graves et rebelles, entre autres ceux qu'on désigne sous le nom de syphilis maligne précoce, et qui ont justement comme caractère d'être hydrargyro-résistants, que ces cas dans lesquels des accidents syphilitiques tout à fait banaux, (chancres, plaques muqueuses, papules, etc...) ne sont pas (contrairement à ce qui se passe d'ordinaire) influencés par le traitement, et même dans lesquels de nouvelles manifestations spécifiques, telles que nouveaux éléments cutanéomuqueux, iritis, périostites, etc... se montrent en plein traitement et viennent ainsi témoigner du peu d'action de la thérapeutique sur ces virus particulièrement résistants.

Avec l'apparition des *arsénobenzènes*, on put croire à jamais disparus ces malades qui passaient des mois et des années entières recouverts d'accidents le plus souvent contagieux, exposés aux plus graves complications, et parfois emportés par la virulence irréductible de l'infection. Et en effet, tous ces hydrargyro-résistants étaient rapidement guéris par quelques injections d'arsénobenzènes, aussi bien ceux qui présentaient des accidents banaux que les porteurs de lésions malignes précoces.

Cependant dès 1910, apparurent les premières publications d'arsénorésistances (Ravaut et Weissenbach, puis Gaucher et Lévy-Fraenkel, Lévy-Bing, Audry, Fernet, etc...) Ces cas, à la vérité, ne sont pas nombreux, si l'on songe que des statistiques relevées dans leur service par Hudelo et par Grenet, il résulte qu'il s'est trouvé seulement 2 *pour mille* arsénorésistants chez le premier et 2, 7 *pour mille* chez le second ; ces malades se sont montrés également hydrargyro-résistants. Cependant, il semblerait à certains auteurs (Nicolas et Massia) que, depuis quelques années, les cas d'arsénorésistances seraient un peu moins rares, à mesure que vieillit et se multiplie la thérapie arsenicale. D'assez nombreuses observations ont été publiées en effet dans ces derniers temps, (Milian, Gougerot, Oppenheim, Fournier et Guénot, etc.....) le plus souvent à l'occasion d'essai, dans ces cas-là, de la nouvelle médication bismuthique, dont les résultats, nous le verrons, sont parfaits.

Nous rapportons à ce propos six observations particulièrement inté-

ressantes de malades arséno-résistants caractérisés, guéris par des doses minimes de bismuth. Cette arséno-résistance s'observait chez ces malades dans deux conditions différentes, qui ont été rencontrées également par les autres auteurs : les uns étaient résistants *d'emblée*, les autres, au contraire, d'abord guéris par les arsénobenzènes, leur étaient devenus *secondairement résistants*.

L'*arséno-résistance d'emblée* ou *primitive* est celle qui se manifeste dès les premières lésions, au premier traitement. C'est le cas des malades des obs. 56, 57, 58, 59. On ne connaît guère en réalité les raisons de cet échec exceptionnel. On a invoqué deux mécanismes : D'après certains, il s'agirait d'un *virus spécial* (Dekeyser), et à l'appui de cette hypothèse, il faut citer les observations dans lesquelles l'arséno-résistance du sujet contagionnant s'est manifestée chez le ou les contagionnés, les arséno-résistances conjugales (Dekeyser, De Grave, Guibert) ou familiales (Gougerot).

D'après d'autres auteurs, ce mécanisme ne pouvait être toujours invoqué, car, en réalité, on a observé plusieurs cas d'arséno-résistance sans que le contagionnant ou le contagionné le soit également ; on suppose alors que chez ce sujet les arsénobenzènes ne détermineraient pas les réactions humorales spéciales qui doivent rendre impossible la vie des parasistes dans l'organisme.

L'*arséno-résistance secondaire* ne se manifeste qu'au bout d'un certain temps : les premières lésions du malade ayant guéri par les premières injections, il se produit par la suite une récurrence qui se montre arséno-résistante. C'est le cas des malades Obs. 60, 61, 62. Quelle est la cause de cette évolution ? Ehrlich, ayant constaté qu'il pouvait, en injectant une série de petites doses d'atoxyl, rendre atoxylo-résistants des trypanosomes, et que cette résistance se retrouvait après de très nombreux passages, pense que les tréponèmes peuvent également devenir insensibles à l'action des arsénobenzènes, si on procède progressivement dans l'administration du médicament : de là l'intérêt de la dose stérilisante d'emblée. Mais, en réalité, l'expérience quotidienne montre que cette accoutumance est avec le tréponème tout à fait exceptionnelle, car, dans l'immense majorité des cas, les lésions cèdent à des doses progressives et longtemps répétées.

Quoi qu'il en soit, il est certain, que dans des cas rares, mais non exceptionnels, il existe vraiment une arséno-résistance, dont en réalité on ne s'explique guère la cause. Cette arséno-résistance n'est pas douteuse dans les observations que nous rapportons plus loin, puisque les accidents résistaient à des séries d'injections arsenicales régulièrement progressives, ou qu'en plein cours de traitement, souvent même en fin

de série, apparaissaient brusquement toute une série de manifestations des plus violentes, indice d'un véritable redoublement de l'activité tréponémique. Ainsi on constate dans nos observations :

Dans l'obs. 56, aucune amélioration, et même tendance à l'extension des lésions, après 15, 30, 45, 60, 60, 75, 75 de 914, chez une femme de 51 kilogs.

Dans l'obs. 57, aucune tendance à la cicatrisation de l'accident primitif, après 15, 30, 45, 60, 75 de 914 et au moment de la dernière piqûre, apparition d'une éruption généralisée papuleuse et papulo-squameuse.

Dans l'obs. 58, aucune amélioration du chancre, et persistance d'une iritis bilatérale très douloureuse, après 30, 30, 45, 60 de 914.

Dans l'obs. 59, récurrence du chancre *in situ* quand le malade a reçu 30, 45, 60, 75, 90, 90, 90 de 914, et au moment du 3^e 90, apparition d'une abondante éruption de papules, d'une iritis de l'œil droit et d'une périostite du tibia.

Dans l'obs. 60, quinze jours après la dernière injection d'une série de 914 (30, 45, 60, 75, 75, 75, 75, 90 ; total 5.25) apparition de plaques muqueuses qui persistent malgré la poursuite du traitement (cinq injections de 0,90), et en outre apparition au cours de ces cinq injections d'une phlébite de la saphène droite.

Dans l'obs. 61, persistance d'une périostite malgré le traitement, et réapparition d'un autre point de périostite en pleine série.

Dans l'obs. 62, apparition à la fin exactement d'une série de 914 (30, 45, 60, 60, 75, 90, 90, 90 ; total 5,40) d'éléments papulo-croûteux généralisés et d'une récurrence *in situ* du chancre; accidents qui persistent malgré une série d'huile grise, et qui ne cèdent qu'en faible partie à une série de 606 (10, 20, 30, 30, 40, 40, 50) : les plaques muqueuses disparaissent, mais les papules résistent, et une plaque muqueuse nouvelle apparaissant après la dernière injection.

On pourra peut être objecter qu'en augmentant les doses arsenicales (jusqu'à 1,05 ou 1,25 de novar, par exemple) ou en substituant le 606 au 914 et en persévérant dans le traitement, la cicatrisation aurait été atteinte.

Il nous semble cependant que des accidents qui résistent pareillement à des doses normales de 0,90 ou qui apparaissent malgré elles méritent bien le nom d'arséno-résistants.

Quant au 606, il ne connaîtrait pas, pour Lacapère, l'arséno-résistance ; dans l'obs. 62 son activité nous a cependant paru minime et tout à fait insuffisante.

Du reste, quand en prolongeant les séries, la cicatrisation finit par

être obtenue, la récédive qui survient dès l'arrêt du traitement vient confirmer l'insuffisance de la thérapeutique arsenicale dans ces cas particuliers (Voir obs. 63, Milian).

Il s'agit donc bien là de malades arséno-résistants, auxquels il faut cesser la thérapeutique arsenicale insuffisante, administrer une série d'injections de bismuth, dont nous allons étudier l'efficacité.

Le *traitement bismuthique* appliqué, dès son apparition, à ces cas hydrargyro et arséno-résistants, fit preuve en effet d'une action quasi-merveilleuse entre les mains de tous les expérimentateurs. Les observations rapportées sont tout à fait probantes. Nous citerons entre autres : les observations de Truffi, de Guibert, de Milian, si typiques et que nous résumons (Obs. 63), de Gougerot et Gerbay (Syphilis arséno-résistante conjugale guérie par le bismuth) de Lacapère (quelques échecs des arséno-benzènes), de Sauphar, de Tixier (Syphilis héréditaire arséno-résistante) que nous résumons plus loin (Obs. 64), et enfin sept observations personnelles (Obs. 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62).

Dans tous ces cas, l'efficacité du bismuth fut si évidente, les lésions disparurent si facilement et après de si faibles doses qu'on put croire à la supériorité indéniable de la *constance* du pouvoir spirillicide du bismuth. Mais, bientôt quelques auteurs signalèrent qu'il existait aussi des lésions bismutho-résistantes de diverse nature, comme il en existait d'arséno-résistantes : Jeanselme signale l'apparition d'une plaque muqueuse au cours d'une série de bismuth ; Lortat-Jacob et Roberti ont rencontré un cas de syphilides érosives vulvaires et amygdaliennes insensible à l'hydroxhyde (7 injections de 0.20) ; Cl. Simon et Bralez rapportent deux cas de syphilis nerveuse grave évoluant malgré le traitement bismuthique (névrite optique suraiguë et méningo-myélite, qui résistèrent d'ailleurs à l'arsenic) ; enfin nous-même avons observé un cas très net où, au cours d'un traitement par voie intra-veineuse, une poussée nouvelle de papules typiques apparut à la 6^e injection. Enfin on verra dans l'Obs. 64 rapportée par Teissier que des lésions arséno-résistantes rapidement cicatricées par le bismuth devinrent à la longue bismutho-résistante.

Le bismuth n'est donc pas, lui non plus infaillible. Nous ferons cependant remarquer que ces cas de bismutho-résistances se sont montrés jusqu'ici exceptionnels, et de plus que, dans les cas cités ci-dessus, les doses employées ont été généralement assez faibles : Dans le cas de Lortat-Jacob 0.20 seulement d'hydroxhyde par dose ; dans les cas de Simon et Bralez, 0.10 seulement d'hydroxhyde par semaine (doses que les auteurs considèrent comme insuffisantes) ; 4 injections de 0.05 de bi-métal seulement, dans notre cas.

En tous cas, il reste acquis un fait très important : c'est que jusqu'ici tous (ou peu à peu près tous) les malades arséno et mercuro-résistants ont pu guérir par le bismuth, et cette guérison a semblé définitive, exception faite pour la petite malade de Teissier.

Inversement, l'arsénobenzol s'est montré généralement actif, dans les cas de bismutho-résistance, sauf dans le cas de Cl. Simon, dans lequel l'infection a continué à évoluer vers la mort.

Une conclusion s'impose donc, après ces diverses observations : l'avantage d'avoir plusieurs armes contre le virus syphilitique, et la nécessité du *traitement plurimédicamenteux*, sur lequel nous reviendrons.

E. — ACTION SUR L'ÉVOLUTION GÉNÉRALE DE LA SYPHILIS STERILISATION. — REINFECTION

Peut-on pousser plus loin l'étude de l'activité thérapeutique des différents médicaments que nous possédons sur la syphilis humaine ? Peut-on apprécier et comparer leur influence sur l'évolution ultérieure de l'infection syphilitique (absence des déterminations nerveuses graves en particulier), sur sa *stérilisation* possible ?

Cette action-là a évidemment une autre importance que la cicatrisation plus ou moins rapide d'une lésion cutanée, et sa connaissance serait d'un intérêt infiniment supérieur. Malheureusement, cette étude est pleine de difficultés, et demande une observation portant sur un très grand nombre de cas et d'années.

La notion de *réinfections* possibles a bien été présentée comme un gros argument en faveur de l'activité des arsénobenzènes, ces *réinfections vraies* (à distinguer des récidives de chancres *in situ* ou de syphilides chancriformes), étant assez souvent signalées depuis l'arsénothérapie, surtout après traitement abortif (début de la période humorale). Après traitement bismuthique, un cas a déjà été signalé par Gougerot.

Nous ne nous arrêterons guère cependant à ce critère, encore sujet de controverses sans cesse renouvelées, certains auteurs croyant à la possibilité de *superinfection*, phénomène qui serait loin, pour ces auteurs, de prouver la guérison de la première syphilis (Leredde).

ACCIDENTS ET INCONVÉNIENTS

Il est indispensable de connaître les accidents, et les inconvénients de toute sorte que les différents produits anti-syphilitiques sont susceptibles de provoquer. Cependant, nous ne nous attarderons pas sur leur description, actuellement bien connues ; nous insisterons seulement sur la répercussion qu'ils peuvent avoir dans la poursuite du traitement, (suspension ou reprise de celui-ci).

TRAITEMENT MERCURIEL

L'action toxique du mercure, se manifeste le plus souvent, sous l'une des formes suivantes :

1° *Stomatite mercurielle*, de beaucoup la plus fréquemment observée, et bien connue, avec ses formes *légères* (gingivites localisées ou médiane inférieure), formes *moyennes* et généralisées, formes *intenses* et *généralisées*. Le plus souvent bénignes, il faut cependant retenir qu'on observe encore de temps en temps, une forme grave aboutissant à la nécrose des maxillaires, et aboutissant à la mort : cette forme grave ne survient qu'après injections de préparations insolubles (huile grise surtout), et le plus souvent d'une façon tardive (après la fin de la série) et brutale (brusque absorption du produit jusque-là enkysté).

2° *L'entérite*, qui va jusqu'au syndrome dysentérique, avec « cra-chats » anaux sanglants, s'observe souvent après les injections intra-veineuses de cyanure, surtout quand on cherche à élever les doses ; l'administration d'un cachet du carbonate de bismuth (1 gr.) chaque jour serait pour Milian un excellent traitement préventif.

3° *Grippe mercurielle*. On désigne ainsi tout un ensemble de phénomènes, qui s'observent le plus souvent les deux ou trois jours qui suivent une injection de sels insolubles : courbature, douleurs, malaise général ; anorexie, etc... symptômes généralement passagers.

TRAITEMENT ARSENICAL

Les divers accidents produits par les arsénicaux ont donné lieu à toute une série de publications, grâce auxquelles leur aspect clinique est actuellement bien connu ; seule leur pathogénie est encore en discussion. Cependant, on est actuellement d'accord pour les diviser en deux groupes très différents : les premiers étant des troubles produits par la syphilis du malade, sous l'influence du traitement arsenical ; les seconds paraissent être, directement, des phénomènes d'origine médicamenteuse (intolérance, toxicité).

A. PHÉNOMÈNES D'ORDRE SYPHILITIQUE

On admet actuellement qu'on peut faire rentrer dans ce cadre :

1° *La fièvre*, sous l'une des modalités d'apparition ; lorsqu'elle apparaît d'une manière précoce après l'injection (fièvre précoce ou de réaction) ; après la première injection, elle est presque de règle, surtout quand la syphilis est généralisée, et serait due pour certains à une considérable tréponémolyse ; après les injections suivantes, son apparition doit faire supposer une intolérance viscérale, ou une localisation nerveuse de l'infection.

2° *La réaction de Herxheimer*, réaction congestive déterminée par l'injection au niveau des lésions syphilitiques peut donner lieu à des troubles extrêmement variés suivant le siège de celles-ci. Les plus sérieuses sont certainement celles qui intéressent le système nerveux : elles peuvent consister en une exagération passagère des troubles nerveux présentés déjà par le malade, ou en des accidents nouveaux, d'allure souvent brutale, chez des sujets porteurs de lésions nerveuses latentes. *L'apoplexie séreuse* qui est un des plus graves accidents de l'arsénothérapie et dont nous reparlerons, est interprétée par certains auteurs (Leredde) comme une réaction d'Herxheimer cérébrale.

3° *Récidives syphilitiques*. Assez souvent, des sujets, à la période secondaire de la syphilis, et traités par une série, presque toujours incomplète et mal suivie, d'arsénobenzènes présentent quelques semaines ou parfois quelques mois après la fin du traitement, une série de troubles nerveux, viscéraux surtout, qu'on attribuait d'abord à une action toxique lointaine des arsénobenzènes, et qu'on sait maintenant être causés par une reprise de la virulence de l'infection ; les plus fréquentes de ces récidives sont :

a) *Les neuro-récidives* qui consistent le plus souvent en paralysies faciales, oculaires, surdité, vertiges, accidents précédés ou non d'ictus ; la

réaction méningée qui les accompagnent témoigne de leur nature spécifique.

b) Les *hépato-récidives*, se manifestant par un ictère généralement léger, un certain degré d'hépatomégalie, sont très diversement appréciées par les auteurs : elles englobent, pour Milian, à peu près tous les ictères observés à la fin et surtout plusieurs semaines après la fin d'une série arsénicale, tandis que la plupart des auteurs, sans nier l'existence des hépato-récidives, pensent que la très grande majorité de ces ictères est en réalité due à une action toxique du médicament.

B. PHÉNOMÈNES D'ORDRE MÉDICAMENTEUX

Ces divers troubles, extrêmement variés, sont attribués à des mécanismes très divers ; mais malgré l'incertitude de la question, il semble bien qu'il faille distinguer parmi eux deux grandes sortes d'accidents :

1° ACCIDENTS DUS A UN TROUBLE HUMORAL.

Ces accidents, consistant surtout en phénomènes congestifs, nerveux, érythèmes passagers, etc... d'apparition généralement brusque, le plus souvent précoce, survenant le plus souvent après de faibles doses médicamenteuses (parfois minimes), ne sont pas, pour ces motifs, rattachés à une intoxication médicamenteuse, mais à des troubles humoraux déclenchés par l'injection arsénicale. Quels sont ces troubles humoraux ? Plusieurs opinions sont en présence : de nombreux auteurs les rattachent au groupe des phénomènes colloïdo clasiques, « à ce vaste domaine dans lequel rentre l'anaphylaxie, sans être exactement superposable à elle » (Emery et Morin). Ravaut, précisant davantage, rattache les uns, plus transitoires, plus faciles à éviter, n'apparaissant souvent qu'à la première injection, à la *colloïdoclasie*, les autres, permanents, n'apparaissant qu'après plusieurs injections et souvent augmentant à chacune d'elles, difficilement évitables, à l'*anaphylaxie*. Au contraire, Milian ne croit pas à la nature colloïdo-clasique de ces accidents, et fait jouer un grand rôle à l'insuffisance surrénale, et à l'acidité des humeurs. Enfin d'autres auteurs, avec Lortat-Jacob, attirent l'attention sur des troubles des glandes à sécrétion interne.

Quoi qu'il en soit de leur nature, il faut retenir que ces accidents d'intolérance humorale sont de beaucoup les plus fréquents ; accidents de *nocivité indirecte* (Emery) ils doivent être différenciés des accidents de *toxicité* vraie, qui sont infiniment plus rares ; les arsénobenzènes sont, en effet, les produits antisypilitiques, dont la toxicité est la plus faible.

Les principaux accidents de ce groupe sont :

a) Les *crises nitritoïdes* sont parmi les plus fréquents ; c'est un ensemble de troubles d'origine congestive dont les plus caractéristiques ressemblent au syndrome vasomoteur réalisé par l'inhalation de nitrite d'amyle ; d'où le nom que lui a donné Milian. Mais leurs manifestations sont extrêmement polymorphes ; on peut distinguer tout d'abord quelques symptômes transitoires apparaissant à la fin de l'injection et consistant en perception d'odeur alliagée, nausées, œdème passager des lèvres, légère angoisse, éternuement, légers vertiges, qui peuvent soit rester isolés (et certains auteurs les considèrent comme des crises nitritoïdes larvées), soit parfois précéder la crise nitritoïde caractérisée.

La *crise légère*, ordinaire, apparaît au cours ou immédiatement après l'injection intra-veineuse, et est caractérisée par une vaso-dilatation brutale de la face et du cou, avec injection des conjonctives, accès de toux, gonflement des lèvres, angoisse, accélération du pouls et de la respiration. La durée, en général, est brève, quelques secondes à quelques minutes.

La *crise grave*, avec cyanose et coma, beaucoup plus rare peut cependant être observée, et a pu exceptionnellement être suivi de mort.

Certains auteurs rattachent à la crise nitritoïde beaucoup d'autres phénomènes : débâcle diarrhéique, céphalée, et en rapprochent les accidents suivants :

b) *Accidents éruptifs passagers* : érythèmes légers, urticaire, petites hémorragies, etc...

c) *Apoplexie séreuse*, qui est un des dangers les plus graves de l'arsénothérapie, heureusement exceptionnel. Elle débute le plus souvent 2 à 3 jours après l'injection, par une céphalée progressive qui aboutit au coma mortel. Elle est due pour Leredde à une réaction d'Herxheimer, (elle se produit en effet presque toujours dès les premières injections) et, d'après cet auteur évitable.

2° ACCIDENTS DE CAUSE TOXIQUE.

Beaucoup plus rares, ils peuvent être dus soit à une altération du médicament, soit à des doses excessives. Ils diffèrent des précédents par leur date d'apparition plus tardive, après plusieurs injections. Ce sont surtout :

a) *des accidents cutanés*. Encore convient-il de ne pas attribuer tout ces accidents à l'action toxique du médicament ; ces accidents bien étudiés dans la thèse de Boutelier peuvent se diviser en *éruptions érythémato-urticariennes précoces et éphémères, bénignes*, dont le mécanisme

est très discuté, et en *érythrodermies exfoliantes* (ou dermites arsenicales œdémateuses de Milian) d'apparition générale tardive, d'évolution toujours longue et grave, et parfois mortelle : ces dernières paraissant seules pouvoir être rattachées à l'influence directement toxique.

- b) *des accidents hémorragiques*, avec purpura ;
- c) *les névrites toxiques* ;
- d) *l'hépatite toxique*, se traduisant d'ordinaire par un ictère bénin, et dont nous avons vu la nature discutée par Milian ;
- e) *Albuminurie* très rare ;
- f) *La fièvre tardive* persistante après plusieurs injections.

3° TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE ET CURATEUR.

a) Bonne conservation du médicament, (séries nitritoïdogènes) injections lentes et diluées (Milian), alcalinisation suffisante du 606.

b) *Procédés prophylactiques* : Pour Milian, c'est avant tout l'*adrénaline*, par la bouche, 1 à 2 milligrammes une demi heure avant l'injection, ou par voie sous-cutanée (1/2 à 1 milligramme). De nombreux auteurs, qui croient à la nature colloïdoclasique, ont imaginé une foule de procédés plus ou moins efficaces : vaccination préventive, topophylaxie (Sicard), exohémophylaxie, etc... ; d'autres procédés cherchent à alcaliniser le sang ; injections de carbonate de soude, d'hyposulfite de soude, etc...

c) *Traitement curateur*. Les accidents une fois déclarés, s'il s'agit de crise nitritoïde, d'une apoplexie séreuse, c'est encore l'*adrénaline* qu'il faut employer (Milian) mais à doses fortes, sous cutanées, (2, 3, 4 milligrammes par jour) et s'il y a urgence, injection intraveineuse très lente de 2 à 3 gouttes très diluées dans du sérum.

Dans le cas d'accidents toxiques, Ravaut préconise l'hyposulfite de soude à l'intérieur.

TRAITEMENT BISMUTHIQUE

Les accidents déterminés par le bismuth sont peu graves et peu importants.

1° *La stomatite* est de beaucoup le plus fréquent. Il faut distinguer, du reste, les *pigmentations*, constituées par un *liseré gingival* bleuâtre le long de l'insertion des dents, qui n'est qu'un inconvénient inesthétique, mais très gênant à cause de sa fréquence extrêmement grande, et par des *taches bleuâtres* circonscrites, sur les joues, la langue, les gencives, etc... ; ce n'est pas là de la stomatite à proprement parler.

La stomatite vraie commence par une *gingivité*, assez douloureuse, sans salivation ni fétidité de l'haleine, qui disparaît facilement si l'on cesse les injections. La *stomatite ulcéreuse* peut cependant apparaître à sa suite, constituée par des exulcérations circonscrites, cerclées de bleu, et recouvertes d'un enduit pseudo-membraneux, et guérissant facilement si le traitement est arrêté. La *stomatite diffuse* est exceptionnelle, et n'est *jamais grave*, contrairement à ce qu'on observe avec le mercure.

2° *Troubles digestifs*. Ils consistent surtout en crises diarrhéiques, rares, et exceptionnellement dysentériques.

3° *Les troubles urinaires* sont bénins. La *polyurie* déterminée par le traitement bismuthique ne saurait être considérée comme un accident. L'*albuminurie* peut s'observer, dans quelques cas, sous forme de traces lors des premières injections, n'interrompant pas le traitement, et disparaissant quand on le continue. Les grosses albuminuries ont l'air vraiment exceptionnelles ; signalées par quelques auteurs au début de la bismuthothérapie, elles ne paraissent pas avoir souvent été retrouvées ; récemment M. P. Blüm, les a rattachées à l'infection due à la stomatite, dont la coexistence est en effet fréquente.

4° *Accidents cutanés*. — Quelques cas d'érythèmes scarlatiniformes, ou desquamatifs ont été signalés par Gastou, Lortat-Jacob et Roberti, Marcel Pinard et Marassi, Hudelo et Richon, etc... Mais jamais les phénomènes n'ont atteint le degré d'intensité qu'on observe avec les arsénobenzènes, et aucun cas d'érythrodermie grave n'a été signalé.

5° *Signes généraux*. — La *fièvre* peut revêtir 3 types cliniques (Spinetta) : fièvre de 1^{re} injection, due à la réaction d'Herxheimer, fièvre d'absorption, après chaque injection, fièvre progressivement croissante (avec stomatite), en fin de traitement.

L'*anémie* observée parfois serait en rapport pour Lelong et Spinetta, à la coexistence de la stomatite. On a signalé enfin de la céphalée, de l'amaigrissement, de la lassitude au bout d'un certain nombre d'injections, et parfois des phénomènes (rares) rappelant la grippe mercurielle.

Tous ces accidents sont, en somme, rares et bénins, et il résulte que le bismuth constitue *le médicament le plus anodin* de tous, dans le traitement de la syphilis.

APPLICATIONS DU TRAITEMENT INDICATIONS DES DIVERSES MÉTHODES

Après l'étude que nous venons de faire de l'activité thérapeutique et des inconvénients de chacun des médicaments antisypilitiques, il nous reste maintenant à discuter sur le choix qu'il faudra faire entre les diverses méthodes, en tenant compte de la nature de la lésion et aussi du malade à traiter.

A cet effet, nous décrirons : d'abord, dans une étude générale, les avantages et les inconvénients des diverses méthodes et des divers médicaments ; puis, dans une étude plus précise, les indications et les contre-indications de chacune de ces méthodes en présence des différentes éventualités cliniques.

A. — AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS DES DIVERSES MÉTHODES

Dans l'appréciation et le choix de toute méthode de traitement de la syphilis, il est indispensable de tenir compte des trois qualités suivantes :

1° *l'activité thérapeutique*, observée non seulement sur les diverses lésions syphilitiques, mais encore sur la séro-action, et d'une façon générale sur l'évolution de l'infection syphilitique ;

2° *la tolérance* des malades envers les diverses méthodes ;

3° *la facilité* d'application de chaque méthode (commodité, fréquence des injections, etc...).

Les deux premières conditions sont capitales ; la troisième doit intervenir en seconde ligne, mais on ne saurait la négliger.

C'est sous ces trois angles que nous apprécierons les diverses méthodes que nous avons exposées plus haut :

1° Mercure.

Pour apprécier les mérites et les inconvénients de la médication mercurielle (en ne tenant compte que de sa forme vraiment active : par injections), il est nécessaire de l'envisager dans deux conditions différentes : A) Comme médication d'attaque, la plus active possible ; B) Comme médication de soutien ou d'entretien.

A. — TRAITEMENT INTENSIF D'ATTAQUE.

Peut être réalisé avec des sels solubles et avec un sel insoluble, le calomel.

a) *Les sels solubles* (cyanure intra-veineux surtout, ou benzoate de Hg à doses croissantes) et le *calomel intra-musculaire* à doses suffisantes, font preuve d'une très grande *activité*, inférieure cependant d'une manière générale aux arsénobenzènes et au bismuth, puisque administrés au début de la période primaire, ils n'empêchent que dans quelques cas l'apparition de la roséole et l'ascension de la séro-réaction ; en outre, les récidives, les accidents hydrargyro-résistants ne sont pas rares, et quand il s'agit de syphilis maligne précoce, l'échec est de règle. L'influence du traitement mercuriel sur la *séro-réaction* est d'une manière générale, quoique certaine, pas très active ; si une série intensive de cyanure arrive assez souvent à l'abaisser assez vite, la réascension se produit rapidement, et il faut de longs traitements pour arriver à la négativation, souvent temporaire, du reste.

b) La *tolérance* des malades à l'égard de ce traitement intensif est variable : avec les *sels solubles*, l'inocuité est réelle, la suspension du traitement faisant cesser très vite les incidents assez fréquents d'une cure intensive ; la méthode absolument indolore avec des injections correctement faites de cyanure intra-veineux, et très appréciée des malades pour cette raison, devient au contraire pénible avec des injections intra-musculaire répétées. Avec les préparations *insolubles* (*calomel*), il n'en est plus du tout de même : nous avons vu les dangers, parfois très graves, de cette méthode active mais aveugle ; de plus l'élément douleur devient ici si constant et si considérable, qu'il suffit à interdire l'emploi habituel du calomel, et à en faire, malgré son activité, une méthode d'exception. Enfin, quelle que soit la méthode, si le traitement mercuriel est, comme il doit être, institué d'une manière vraiment active et prolongée, on arrive souvent à l'intolérance (gingivite, entérite, anémie, amaigrissement) avant d'avoir pu produire un effet thérapeutique suffisant, surtout en cas d'accidents graves et résistants.

b) La *commodité* du traitement dépend aussi de la forme soluble ou insoluble : l'emploi de *sels solubles* oblige à des injections quotidiennes dont la prolongation est souvent un sérieux obstacle pour le malade, et a le tort de pousser ainsi médecin et patient à abréger les séries ; l'emploi de *sels insolubles*, au contraire, a le gros avantage d'un seul dérangement hebdomadaire, ce qui fait le succès de la méthode, à condition que la préparation soit indolore, ce qui n'est pas le cas avec le calomel.

Enfin, avec ces traitements intensifs, la surveillance générale des malades doit être aussi grande qu'avec le traitement arsenical.

B. — TRAITEMENT DE SOUTIEN, OU D'ENTRETIEN.

a) Les *avantages* du mercure prennent ici une importance capitale ; et « ses mérites prennent plus d'éclat » (Sabouraud). La très grande majorité des auteurs, en effet est actuellement d'avis d'instituer, les brillants résultats une fois obtenus par le traitement arsenical, un traitement mercuriel, dit de soutien ou de consolidation, dont l'action remarquablement *durable* est reconnue par tous les auteurs, et vient assurer le maintien de la guérison du malade. Sels solubles et sels insolubles peuvent atteindre ce résultat ; mais en raison de leur facilité d'administration ces derniers sont beaucoup plus employés dans ce but.

b) La *tolérance* du traitement est, dans ce cas, le plus souvent très bonne, car son intensité n'a pas besoin d'être aussi grande ; il faudra, néanmoins, surveiller de près le fonctionnement des divers organes, et l'état général. Cependant, l'innocuité des traitements de soutien est loin, en raison de la quasi-nécessité où l'on est d'utiliser les préparations insolubles, d'être complète : le malade en effet sera toujours exposé aux troubles graves que peuvent déclencher ces préparations.

c) La *facilité d'application* du traitement joue ici, quoi qu'on puisse dire, un rôle très important, étant donnée la prolongation nécessaire, indispensable (Milian), de ces séries d'entretien. Il en résulte que les préparations *solubles*, même indolores comme le cyanure, qui devraient en principe être préférées en raison de leur innocuité, ne sont en pratique que difficilement applicables. L'emploi des préparations *insolubles*, au contraire, grâce à la facilité de l'injection hebdomadaire, est très attrayant pour le malade, à condition qu'elles ne soient pas douloureuses ; ce n'est pas, nous l'avons vu, le cas du calomel ; c'est au contraire le cas d'une *huile grise*, qui bien préparée et injectée correctement, n'est pas douloureuse et ne gêne pas le malade. C'est en effet l'injection d'huile grise, qui, bien que son emploi comporte les inconvénients propres aux préparations insolubles, est de

beaucoup la plus employée dans les traitements d'entretien ; et cela se conçoit si l'on songe que 10 injections, à raison d'une par semaine, correspondent à 70 injections de cyanure quotidiennes.

« Quel est le patient, dit Milian, qui pourrait s'astreindre à un pareil traitement ? » Cependant dans certains cas, et chez certains sujets, ce traitement par sels insolubles est, nous le verrons, nettement contre indiqué, et malade et médecin devront s'astreindre à l'emploi des sels solubles, bien qu'ils n'aient peut-être pas les mêmes qualités d'imprégnation lente et durable des premiers.

2° **Arsenic.**

La *puissance et la rapidité d'action* des arsénobenzènes sur les manifestations spécifiques en activité, quelles que soient leurs localisations et leur nature, étant reconnue par la quasi-unanimité des auteurs modernes comme très supérieure à celle du mercure, son emploi est donc en principe indiquée chaque fois qu'il sera question de frapper vite et fort et d'agir puissamment sur l'infection syphilitique. Restent les deux autres conditions, la tolérance et la facilité.

La question de la *tolérance* est, de toute évidence, celle qui intervient dans la limitation de l'emploi des arsénobenzènes, les incidents et accidents de cette médication la faisant redouter à certains médecins. Mais, nous avons vu que grâce aux enseignements d'une pratique déjà longue, le nombre de ces accidents s'est de nos jours considérablement réduit, et devient vraiment minime, si l'on surveille soigneusement ses malades ; leur petit nombre par rapport au chiffre vraiment considérable des injections pratiquées chaque jour, en est une preuve. Nous devons ajouter que les circonstances ont fait que, le seul cas de mort après traitement antisypilitique que nous ayons constaté, parmi les nombreux malades que nous avons *directement* observés dans les divers services hospitaliers qui nous furent affectés, fut consécutif à une série d'injections d'huile grise (mort par stomatite et néphrite) ; ce fait, qui n'est évidemment dû qu'aux hasards de la clinique, nous rappelle cependant qu'il ne faudra pas songer uniquement aux dangers de l'arsénothérapie (qui sont réels) et de croire à l'innocuité complète des autres méthodes.

Quant à la *commodité d'application*, elle est, avec les injections intraveineuses massives, remarquable, une seule injection hebdomadaire ayant, au point de vue social, de très grands avantages, que ne détruit pas le petit inconvénient de la suppression ou du retard d'un repas. Les doses fractionnées sont à ce point de vue plus astreignantes, car elles sont en général bi- ou tri-hebdomadaires.

*
* *

Tels sont les avantages et inconvénients de l'arsénothérapie en général. Mais nous avons vu que les doses et les méthodes d'administration des arsénobenzènes étaient nombreuses et discutées.

On peut cependant ramener la discussion à deux questions principales :

1° *Voies d'introduction : intra-veineuse ou sous-cutanée.*

2° *Doses : massives ou fractionnées.*

1° VOIE D'INTRODUCTION : INTRA-VEINEUSE OU SOUS-CUTANÉE.

Après avoir été employée dès le début par Ehrlich et par tous les médecins qui pratiquèrent l'arsénothérapie durant les premières années de son apparition, l'*injection intra-musculaire*, à cause des réactions locales extrêmement violentes (aux doses élevées employées à ce moment), fut rapidement abandonnée d'une façon à peu près complète. Et la méthode intraveineuse expérimentée pour la première fois par un médecin français, le Dr Martin, fut très vite adoptée d'une manière presque unanime.

Cependant, depuis quelques années, de nombreux auteurs se sont rattachés à reprendre et propager cette méthode abandonnée. « Q'on le veuille ou non, disait le P^r G. Petges, au Congrès de Dermatologie de 1922, la question de l'abandon des injections intraveineuses d'arsénobenzènes est posée ; il se produit depuis deux ans une évolution indéniable (chez les praticiens surtout) en faveur de la voie sous-cutanée et intra-musculaire, que M. Balzer a le mérite d'avoir préconisée ». Il est donc nécessaire de résumer les avantages et les inconvénients des deux méthodes :

a) Si l'on considère l'*activité thérapeutique* de doses égales introduites par voie intra-veineuse et par voie intra-musculaire, les partisans de cette dernière méthode, loin de croire à la supériorité d'action par voie veineuse, pensent au contraire que la voie sous-cutanée et intra-musculaire se montre supérieure, non seulement sur les lésions qui obéiraient d'une manière aussi rapide et plus constante, mais sur la séro-réaction qui serait négativée encore plus souvent et d'une manière plus durable ; Ehrlich, discutant les deux méthodes en 1911, se prononce cependant d'une manière moins absolue : « Il semble jusqu'à présent, dit-il, autant qu'on en peut juger, que l'injection intra-musculaire est celle qui donne les résultats les plus décisifs et les plus durables ». Plus récemment d'autres auteurs se sont montrés plus catégoriques, notamment L. M. Harrisson, G. Léonard (1919), Marcel Bloch et Poma-

ret... Ces résultats sont attribués à une absorption plus lente et plus certaine, et une excrétion moins rapide. Enfin, au point de vue expérimental la dose stérilisante par voie musculaire serait chez le lapin inférieure à la dose nécessaire par voie veineuse, avec l'éparséno intra-musculaire (Jeanselme et Pomaret).

Mais ces conclusions sont loin d'être adoptées par les nombreux syphiligraphes qui pratiquent la voie veineuse. Queyrat, étudiant plus spécialement l'action des deux méthodes dans le traitement abortif de la syphilis, conclut à la supériorité de la méthode intra-veineuse, d'action plus rapide et plus sûre dans la recherche de la stérilisation de l'infection. Petges note également un « temps perdu » se manifestant sur les lésions et la courbe sérologique, si l'on emploie la voie intra-musculaire. Milian, reprenant la question dans son rapport au Congrès de dermatologie de Strasbourg (1923) pense que l'expérimentation sur la syphilis du lapin est, comme nous l'avons vu, une méthode bien trompeuse, qu'aucune statistique démonstrative n'a été publiée, et que les auteurs se basent surtout sur des vues théoriques (absorption, élimination...) ; ses recherches lui ont au contraire montré (sans parler de ses constatations cliniques) que l'élimination urinaire est à peu près parallèle dans les deux cas, et que chez les lapins nagnés (trypanosomiase) l'injection intraveineuse et l'injection intra-musculaire ont, à doses égales, à peu près la même valeur thérapeutique.

Il faut retenir avec soin cette notion de *doses égales*, car nous allons voir l'importance qu'elle va prendre dans la détermination du choix de la méthode. Retenons donc pour l'instant que cette *égalité dans les doses* est *indispensable*, pour qu'il y ait égalité dans l'action non seulement d'après Milian et les autres partisans de la voie veineuse, mais en outre d'après beaucoup d'autres auteurs qui ne retrouvent qu'à *cette condition* la supériorité de la voie intra-musculaire (Ehrlich, Dubot, etc...).

b) La *tolérance* de l'organisme intervient en effet d'une manière si importante que c'est elle qui va finalement faire décider de la méthode à choisir. Il faut considérer, à ce propos, deux faces de la question :

a) Au point de vue de la *tolérance locale*, si les injections intra-veineuses (bien faites) ne causent aucune espèce de gêne quelles que soient les doses, les injections intra-musculaires sont pratiquement inutilisables, avec les préparations actuelles, à cause de la *réaction douloureuse, au dessus de certaines doses*, qui pour la très grande majorité des sujets, *ne dépassent pas les doses moyennes*. L'injection en une seule séance d'une dose massive par voie intra-musculaire, parfaitement possible, *a priori*, et praticable dans quelques cas rares, ne peut

cependant être faite d'une façon courante : telle est la notion à retenir actuellement.

b) Quant aux *dangers* de l'injection, sont-ils l'apanage des injections intra-veineuses ? Nous avons vu que non, d'après une série de communications récentes (Milian, Petges, Hudelo, Rabut et Richon, etc...) ; tout au plus peut-on penser que par la voie trans-cutanée les réactions seront peut-être moins fréquentes et moins vives (Gougeot, Lacapère) mais plus tardives et à cause de cela plus « traîtres » (Petges), et il faudra retenir surtout que les accidents les plus graves (apoplexie séreuse, érythrodermies mortelles...) ont été observées (Milian, Hudelo, etc...).

c) La *voie trans-cutanée* est également recommandée par ses partisans pour la *facilité* de sa pratique ; mais en réalité, si cet argument n'a pas été indifférent à la propagation de la méthode, il ne saurait vraiment être retenu (mis à part quelques cas exceptionnels).

*
* *

Si l'on veut bien réfléchir à ce qui précède, on voit que la discussion souvent passionnée entre les protagonistes de la voie musculaire et de la voie veineuse, se transforme (du fait de l'élément *réaction locale douloureuse*) en une discussion non moins passionnée sur la question de la supériorité des *doses massives* ou *fractionnées*, puisqu'en somme la voie trans-cutanée ne peut guère utiliser que celles-ci (d'une manière courante).

Aussi l'on peut dire que, puisque les injections intra-musculaires sont, à *mêmes doses*, aussi actives (Milian), ou même plus actives (Duhot) que les intra-veineuses, on pourrait parfaitement les substituer à celles-ci (technique plus facile, réactions moins vives...) si les éléments *douleur* et *réaction locale* étaient supprimés, ce qui, peut-être, pourra se voir quelque jour ; dans ce cas « les injections veineuses ne seraient plus exceptionnellement indiquées (thérapeutiques massives, cas urgents, arséno-résistants...) » (Gougerot).

Et l'on peut dire aussi en reprenant la question d'une autre manière que « s'il était démontré que le meilleur mode de traitement de la syphilis était constitué par les petites doses répétées, peut-être la voie intra-musculaire pourrait-elle supplanter la voie veineuse » (Milian).

La question revient donc à discuter la *question des doses*, que nous allons étudier.

2° LES DOSES : MASSIVES OU FRACTIONNÉES.

Les discussions ne sont pas moins vives, et loin d'être épuisées, entre les partisans des *doses massives stérilisantes* (Milian, Queyrat, Ravaut, M. Pinard, Leredde, etc...) et ceux des *doses répétées ou fractionnées* défendues par de nombreux neurologues (Sicard, etc...) et en réalité par tous les protagonistes de la voie sous-cutanée, puisqu'ils sont, par la force des choses, amenés à cette méthode.

a) *Au point de vue de l'activité*, nous avons vu l'importance attachée à la nécessité de la dose massive, pour stériliser l'infection surtout dans la période de début (Queyrat, Milian...) pour venir à bout des accidents résistants (cutanés, nerveux, etc...), et que même les petites doses répétées n'empêcheraient pas l'infection d'évoluer, qu'elles prédisposeraient à l'arséno-résistance, et favoriseraient la formation de foyers enkystés (viscéraux, nerveux) difficiles à traiter ultérieurement. Il est bon enfin de rappeler que Dubot, bien que convaincu de la supériorité d'action de la voie intra-musculaire à *dose massive*, emploie en réalité la voie intra-veineuse qui seule lui permet en fait l'administration de ces doses massives indispensables. A côté de cela, il est vrai, d'autres auteurs pensent agir par voie trans-cutanée d'une façon aussi active (la dose hebdomadaire pouvant être poussée plus haut qu'avec une seule injection) et plus durable.

b) Mais c'est en réalité la question de la *tolérance*, qui a entraîné les auteurs, qui croient dangereuses les injections massives (surtout par voie intraveineuse), à rechercher l'emploi des doses fractionnées, qu'ils croient plus anodines. Nous avons vu cependant que beaucoup d'accidents et de plus graves s'observent dans la très grande majorité des cas avec des doses faibles ou moyennes (début du traitement). Et en réalité si les inconvénients immédiats existent (crises nitritoïdes), mais moins fréquents, et retardés, parfois aussi intenses, les accidents tardifs (apoplexies séreuses, érythrodermies graves...) ont paru plus fréquentes (Gougerot, Milian...) par la méthode des petites doses répétées.

c) Enfin, au point de vue de la *commodité* du traitement, les doses fractionnées obligent le malade à un déplacement fréquent (2 à 3 fois par semaine au moins).

*
* *

Malgré l'apparente complexité de ce qui précède, la question si discutée des méthodes et des doses peut être ramenée à deux techniques principales :

1° *Méthode des doses massives*, qui ne peut guère être actuellement qu'*intra-veineuse*.

2° *Méthode des doses fractionnées et répétées*, surtout *musculaires ou sous-cutanées*.

L'accord n'est pas fait sur le choix à faire entre les deux. Nous pensons cependant qu'on ne saurait rejeter complètement l'une ou l'autre ; « c'est affaire d'opportunité », dit Gougerot. Nous y reviendrons dans le chapitre suivant.

3° **Bismuth.**

Le choix d'une méthode optima, dans le traitement par le bismuth, ne comporte pas de discussion sur les doses, qui de même que celles du mercure, ne peuvent être massives et stérilisantes mais seulement, de l'avis unanime, les plus fortes possibles.

La discussion porte en réalité, et comme avec le mercure également, sur deux questions principales :

1° *La voie d'introduction*, *intra-veineuse* ou *intra-musculaire* ;

2° *L'emploi des préparations solubles, insolubles ou colloïdales*.

1° VOIE D'INTRODUCTION : INTRA-VEINEUSE OU INTRA-MUSCULAIRE.

La voie intra-veineuse, formellement condamnée au début de la bismutho-thérapie, en raison de la grande toxicité de certains sels solubles employés par cette voie, peut, en réalité, nous l'avons vu, être employée avec certaines préparations solubles et colloïdales.

a) *Quelle est l'efficacité thérapeutique de la voie veineuse ?* Les avis sont partagés. Avec le bismuth *colloïdal*, Lacapère et Galliot préconisent la voie veineuse qu'ils considèrent « comme des plus maniables et des plus efficaces ». Avec des sels *solubles*, Pautrier et quelques autres auteurs expérimentant le bismuth par voie intra-musculaire et intra-veineuse, croient pouvoir conclure que « celle-ci est nettement supérieure, et d'action plus rapide ».

Cependant, nos observations personnelles nous ont montré très nettement que la voie intra-veineuse, avec le colmuthol (bi-colloïdal) loin d'être supérieure, était en général *moins active*, et plus *inconstante* ; les résultats les plus beaux et les plus constants ont toujours été obtenus par la voie intra-musculaire.

Quant aux sels solubles, les injections intra-veineuses de bismuth ont paru à Hudelo et Rabut, peu actives, surtout sur la séro-réaction (Congrès de Strasbourg) : celle-ci restait positive après 20, 25 et même 30 injections, et chez deux syphilitiques traités à la période primaire

avec Hecht négatif, devint positive à la 5^e et 10^e injection. Nous avons également noté un insuccès dans un cas analogue.

Il est intéressant de rappeler ici que cette infériorité de la voie veineuse, se retrouve expérimentalement, dans la spirillose des poules, où elle se montre *deux fois moins active* que la voie intra-musculaire.

Quelle peut être la raison de cette différence d'action qu'on ne rencontre pas (tout au contraire) avec les sels mercuriels ? Peut-être dans la rapidité de l'élimination urinaire, que nos recherches nous ont montrée extrême ? Le fait, en tout cas, nous paraît bien établi, du moins avec les préparations que nous avons expérimentées.

b) La *tolérance* de l'organisme, qui était considérée comme le principal obstacle à l'emploi de l'intra-veineuse, est cependant, nous l'avons vu, suffisante avec certaines préparations : le choc dentaire n'est qu'un bien petit inconvénient ; les réactions fébriles sont rares, mais cependant dans quelques cas très intenses avec les préparations colloïdales. Par contre l'injection est absolument indolore.

c) La voie intra-veineuse, enfin, par suite de la rapidité de l'absorption ne permet pas d'injecter chaque fois des doses élevées, et par suite de la rapidité de l'élimination oblige à rapprocher les injections : celles-ci doivent être répétées tous les deux jours, ou peut-être même mieux tous les jours à dose faible, comme on le fait avec le cyanure de Hg intra-veineux. Il en résulte une fréquence toujours gênante des injections.

La voie *intra-musculaire* constitue donc la *voie de choix* dans la bismutho-thérapie.

2° PRÉPARATIONS INSOLUBLES, SOLUBLES OU COLLOÏDALES.

A) *Préparations insolubles.*

L'*activité* thérapeutique des préparations insolubles est reconnue de tous les auteurs, dont la plupart insistent sur sa *constance*, et sa *persistance*, le bismuth introduit ainsi imprégnant longtemps l'organisme, comme l'a montré la persistance de son élimination urinaire, après cessation du traitement.

Leur *tolérance* est presque toujours *remarquable* : peu ou pas douloureuses du tout avec la plupart des préparations actuelles, elles sont particulièrement anodines si le malade prend des soins suffisants de ses dents. Les dangers, qui existent *a priori* du fait que, comme avec toutes les préparations insolubles, une grosse quantité de médicament est déposée en une seule fois dans l'organisme, n'ont en réalité pas été observés avec le bismuth, et rien d'analogue aux intoxications graves

déterminées parfois par l'huile grise n'a été signalé avec le bismuth.

L'administration du médicament est enfin particulièrement facilitée, la lenteur de l'absorption et de l'élimination permettant d'espacer les injections qui seront seulement pratiquées deux fois ou une fois par semaine, suivant l'intensité du traitement.

Les avantages des préparations insolubles sont donc très grands ; aussi sont-elles, et de beaucoup, les plus employées actuellement.

B) Préparations solubles.

Les préparations solubles sont cependant très intéressantes, et il y a lieu de continuer les recherches dans ce sens. A ce propos nous répétons qu'elles sont parfaitement utilisables en thérapeutique, et que leur toxicité n'a rien de spécial qu'une plus rapide absorption.

Leurs avantages thérapeutiques sont réels. En effet, la rapidité et la puissance de leur action thérapeutique a non seulement été prouvée par l'expérimentation, mais reconnue par de nombreux auteurs dans la syphilis humaine : Jeanselme, Chevallier et Pomaret (tartro-bismuthate soluble et gallismuth), J. Nicolas et G. Massia (tartrobismuthate soluble) Milian (ether-sel) ont tous constaté la plus grande rapidité d'action. La question de la stabilité est peut-être moins favorable. Hudelo et Rabut reprocheraient même à certaines (Sigmuth par exemple) l'action moins constante et moins durable sur la sérologie.

La tolérance générale est très bonne, et précisément l'un des avantages de ces préparations solubles réside dans leur activité à des doses faibles, si on les compare aux doses nécessaires avec les sels insolubles ; sans doute parce que ces doses sont ainsi assimilées d'une manière plus complète, plus régulière, et plus rapide ; et si cela est nécessaire, l'arrêt de la médication, si elle devient nuisible, sera facilement obtenu par la suspension des injections, qui ne laissent pas, comme les insolubles, un gros dépôt de médicament très long à s'éliminer.

Par contre, l'administration des sels solubles présente de sérieux inconvénients : nécessité de répéter les injections, tous les 2 ou 3 jours ; fréquence de la douleur au lieu d'injection, variable avec les sujets et les préparations, mais la réaction peut être parfois très douloureuse avec les préparations actuelles.

Ces divers inconvénients sont assez sérieux pour que, opposés à la facilité des sels insolubles, la préférence aille jusqu'à ce jour à ces dernières préparations.

C. Préparations colloïdales.

L'activité de ces préparations n'est pas douteuse : Lacapère et Galliot, et nous-mêmes avons pu le constater, et ceci n'a rien de surprenant,

puisque l'on sait, depuis les recherches de Sazerac et Levaditi, que l'activité des diverses préparations bismuthiques est due au bismuth métall lui-même. La voie intra-veineuse, préconisée par Lacapère et Galliot, nous a paru nettement inférieure à la voie intra-musculaire.

La *tolérance* générale est très bonne ; les réactions locales sont, dans certains cas, plus fortes qu'avec les préparations insolubles, les modifications du milieu de suspension, actuellement à l'étude, devant sans doute faire disparaître cet inconvénient.

Le *rapprochement* des injections est également ici nécessaire, à notre avis, (2 et mieux peut-être 3 fois par semaine), car, malgré leur nature, ces préparations nous ont paru se rapprocher sur certains points des préparations solubles : activité très grande avec des doses faibles (0,10 bi-métal par semaine), due à la vitesse et à la facilité d'absorption et d'élimination, d'où découle la nécessité d'injections assez rapprochées.

*
* *

Il résulte de cette vue d'ensemble que la bismuthothérapie constitue, d'une manière générale :

1) une *méthode extrêmement active*, d'effet peut-être un peu moins rapide sur les lésions et la séro-réaction que la méthode arsenicale par injections intra-veineuses massives, mais très constante et très durable.

2) d'une *tolérance* très grande, certainement la plus *anodine* de toutes.

3) d'une grande facilité d'administration : injections faciles, indolores (sels insolubles) qu'on ne répète que deux fois et parfois une fois par semaine (sels solubles). Elles sont donc un peu plus astreignantes que les injections hebdomadaires d'arséno benzènes.

Enfin il est un petit inconvénient, qui peut paraître bien léger dans la plupart des cas, mais qui dans un certain milieu social pourra, malgré son peu d'importance, gêner l'administration des préparations bismuthées, c'est le *liseré bleu* ou les *taches bleues*, souvent absents ou très discrets, (surtout si les soins de la bouche sont très attentifs) mais parfois intenses et durables, c'est un liseré inesthétique dont se plaignent beaucoup les malades, qui doivent toujours être avertis de la possibilité de son apparition.

B. — INDICATIONS RESPECTIVES
DE L'ARSENIC, DU BISMUTH ET DU MERCURE
MISE EN ŒUVRE DU TRAITEMENT

Généralités.

On ne saurait, en un schéma rigide, régler le traitement applicable à chaque syphilitique ; c'est au médecin à savoir observer comment il convient de l'adapter à tous les cas.

Mais une directive générale du traitement de la syphilis est indispensable, et c'est d'elle que le médecin doit s'inspirer pour que son traitement ne soit pas suivi au hasard des circonstances. Cette nécessité est d'autant plus impérieuse que les principes fondamentaux du traitement anti-syphilitique, qui servent actuellement de base à la plupart des syphiligraphes, se sont notablement modifiés en ces dernières années.

La découverte des propriétés antisyphilitiques des arsénobenzènes par Ehrlich, en 1910, put faire croire un instant qu'au traitement chronique successif et intermittent de Fournier, étendu sur des années, pouvait être substituée une stérilisation rapide de l'infection syphilitique, obtenue en une ou deux injections : l'expérience vint rapidement décevoir cet espoir né de la nouvelle « *therapia sterilisans magna* ». On apprit ainsi que la dose administrée dite stérilisante ne l'était, en réalité, que chez le lapin syphilitique ou dans la spirillose des poules et que la nouvelle arme si efficace fût-elle, devait cependant être employée avec plus de persévérance : il fallut alors retracer de nouveaux plans du traitement de la syphilis, qu'au fur et à mesure de l'expérimentation, on devait établir de plus en plus actifs et prolongés.

Aussi, pendant ces dernières années, les principes de traitement les plus communément admis, étaient les suivants : On distinguait :

1° *Un traitement d'attaque ou intensif*, qu'on appliquait au début de la syphilis, ou en période d'accidents, et qu'on poursuivait assez longtemps pour que ces accidents et toute manifestation d'activité de l'infection (clinique ou sérologique) aient disparu ;

2° *Un traitement d'entretien, modéré*, succédait alors à ce traitement d'attaque (qui arrivait en général vite aux résultats qu'on lui demandait) et ce traitement d'entretien se prolongeait, en devenant de plus en plus auodin, un certain nombre d'années, suivant les auteurs.

Cependant, chez de nombreux syphiligraphes, une conception notablement différente du traitement de la syphilis tend actuellement à se substituer à la précédente.

Milian l'exprime ainsi : « Chaque fois qu'une syphilis est en activité, on doit se proposer de la guérir si possible, qu'elle soit au 15^e jour ou à la 15^e année » et l'on cherchera à y parvenir en instituant (chaque fois qu'il est possible) un *traitement « massif »*, le plus énergique possible, d'une durée de plusieurs mois, et comprenant tous les médicaments antisyphilitiques que l'on possède actuellement, ce qui constitue la *cure de stérilisation*. A cette cure beaucoup plus intensive et plus prolongée que le traitement d'attaque de tout à l'heure, fait suite une *période de surveillance* très sévère et prolongée, car si l'on espère, par cette cure massive, (et non plus par une seule injection) « stériliser » l'infection syphilitique, on sait bien maintenant que l'on n'y parvient pas toujours : dans ce cas, à la première alerte, la cure massive doit être reprise en entier. Dans le cas contraire, tout se borne, d'après ces auteurs, à la *surveillance*, qui sera exercée d'une façon particulièrement sévère, comprenant de fréquents examens de la sérologie sanguine et à certains moments du liquide céphalo-rachidien, sur lesquels nous reviendrons. *Pas de traitement d'entretien*, qui leur paraît au moins inutile et inactif (Leredde) s'il n'est même pas dangereux par « l'action irritante, excitante, réactivante qu'il peut exercer sur la vitalité endormie des tréponèmes » (Bory) ; les traitements espacés, légers sont pour ces auteurs, dangereux ; si la surveillance indique le moindre signe d'activité de la syphilis, c'est toujours « l'arme massive », qu'il faut manier contre le tréponème.

Ce traitement d'entretien, plus ou moins prolongé, est cependant encore recommandé par de très nombreux syphiligraphes : mais sa durée, son intensité, pas toujours bien déterminées, est très variable suivant chacun d'eux.

En somme, les traitements des premiers mois ou de la première année doit être, de l'avis unanime, un traitement le plus intensif possible, pluri-médicamenteux continu ou subcontinu. Après cette période d'attaque, les opinions, au contraire, diffèrent : *traitement d'entretien*, pour les uns ; *surveillance attentive* seule pour les autres.

La disposition et la durée du traitement varient du reste suivant la période plus ou moins précoce de l'infection syphilitique ou de la localisation des lésions : nous aurons à les préciser dans chacune de ces circonstances.

Nous distinguerons donc :

1^o *Un traitement massif, de stérilisation*, applicable en principe à toutes syphilis en activité, mais avec des variantes tenant compte de l'état du sujet et des différentes périodes de l'infection syphilitique.

2° *Traitement des syphilis viscérales et nerveuses ;*

3° *Traitement chez les débiles et les malades atteints d'une tare chronique.*

A. — **Traitement massif**

(d'Assaut — de Stérilisation)

Ce traitement massif, quelle que soit sa composition, doit être dans les conceptions actuelles de la syphilis constituée par une succession de *séries* d'injections plus ou moins prolongées ; et dans l'état actuel, et de l'avis du plus grand nombre, ces séries seront constituées par chacun des médicaments antisypilitiques que nous possédons : le traitement sera donc *plurimédicamenteux*. Mais dans quel ordre les disposer ?

En principe, à l'un de ces médicaments est dévolu le rôle principal, c'est le *médicament d'assaut* qui sera à la base de la *série d'assaut* ; aux autres, est dévolu le rôle « d'assurer » le résultat obtenu ou d'aider à l'obtenir : médicaments de *soutien* ou de *consolidation*, que certains associent au principal dans les séries d'attaques (séries mixtes d'assaut) et que la plupart emploient après les séries d'assaut, immédiatement (*séries de soutien*) ou ultérieurement *séries d'entretien*.

Il faut donc préciser la nature respective et la disposition exacte de ces séries, choisir le médicament d'attaque, etc... La disposition est extrêmement variable suivant les circonstances, suivant aussi les auteurs.

Nous distinguerons plusieurs cas :

A. — DIRECTION GÉNÉRALE DU TRAITEMENT MASSIF.

1^{er} CAS : TRAITEMENT IDÉAL : ARSENIC = MÉDICAMENT D'ASSAUT

a) *Indications.*

Les arsénobenzènes restent, pour la très grande majorité des syphiligraphes, le médicament d'assaut des syphilis actives chez les sujets vigoureux, sans tares, et qui ne sont pas intolérants.

En effet, malgré les précieuses qualités des autres agents antisypilitiques, du bismuth en particulier, les arsénobenzènes conservent certains avantages, que nous avons déjà étudiés et qui consistent surtout en une plus grande rapidité d'action, qualité qui les indique spécialement dans les traitements d'urgence, au début de l'infection, sur laquelle on doit chercher à agir avec la plus grande rapidité et la plus grande force.

b) *Disposition générale du traitement.*

α) *Série d'assaut : arsénobenzènes.*

1) *Les injections intra-veineuses* sont préconisées, dans le traitement d'attaque de la syphilis, par la *très grande majorité des syphiligraphes*, surtout aux périodes précoces de l'infection, comme nous le verrons plus loin. Les *injections intra-musculaires* gardent cependant quelques partisans, rares aux périodes de début (Balzer, Pomaret).

2) *Les doses* seront, chez un sujet qui peut les tolérer, les *doses fortes, massives* (Milian), qui s'approchent si possible, de la dose stérilisante expérimentale, soit par kilog. : 0,01 de 606, 0,015 de 914, et pour un homme de 60 kilog. : 0,60 de 606 et 0,90 de 914, et qu'on atteindra le plus rapidement possible. Nous avons déjà dit pourquoi nous pensions qu'il fallait, en principe, préférer, surtout à cette période initiale de l'infection, ces doses massives aux doses fractionnées.

Ces doses fortes nécessitent un *intervalle* suffisant pour laisser éliminer la plus grande partie du médicament, mais sans en attendre la fin, pour éviter la repullulation des spirochètes (Milian). Ces intervalles peuvent donc être rapprochés au début quand les injections sont faibles (2 jours, 3 puis 4 jours) et atteignent 5 à 7 *jours* au moment des injections massives.

La *dose totale* sera suffisamment élevée : 6 à 7 gr. de novarsénobenzol ; 4 à 5 gr. d'arsénobenzol.

3) *La préparation arsenicale* à choisir est variable avec les auteurs :

L'ancien *arsénobenzol* (606) est employé, de préférence, chaque fois que les multiples circonstances le permettent, par Queyrat, Jeanselme, Emery, Lacapère... qui le considèrent comme plus actif que le 914.

Le *novarsénobenzol* (914) est de beaucoup le plus employé, en raison de la facilité de la méthode [des injections concentrées de Ravaut. Nous avons vu cependant que Milian préférerait, même pour le 914, une solution diluée (dans le sérum artificiel).

Le *sulfarsénol*, en injections intra-veineuses, étant dans quelques cas mieux supportées, peut être substitué au novarsénobenzol.

Le *silbersalvarsan*, n'est pour ainsi dire pas employé en France actuellement.

β) *Série de soutien : bismuth, mercure.*

A cette médication d'attaque, tous les auteurs sont partisans d'associer les médicaments dits de soutien, bismuth ou mercure, qui, dans ce premier schéma de traitement sont considérés comme tels. Mais le moment de leur administration diffère avec les auteurs.

Certains auteurs (Hudelo, Ravaut, Goubeau) *associent* le médicament

de consolidation (Hg ou Bi) au médicament d'assaut, pendant l'administration de la série d'assaut par conséquent. A la fin de celle-ci, le malade est mis au repos pendant un intervalle variable, assez court ; puis remis à une nouvelle série mixte analogue à la première.

D'autres syphiligraphes (Milian, Jeanselme, Emery, Lacapère, etc...), préfèrent d'une part ne pas accumuler les médications et d'autre part ne veulent pas pendant la durée de ce traitement massif laisser de périodes de repos, pendant lesquelles le virus risquerait de repulluler (récidives cutanées, viscérales nerveuses. ..). Il faut donc faire suivre la 1^{re} série d'attaque (arsenic seul), *sans aucun intervalle* ou après un intervalle minimum, d'une série de soutien (Bi ou Hg), après laquelle est constitué, si le traitement intensif est toléré, une nouvelle série identique à la première, elle-même suivie d'une nouvelle série de soutien avec celui des deux médicaments (Bi ou Hg) qui n'a pas été employé la première fois. La conduite ultérieure du traitement varie suivant l'examen (clinique ou sérologique) du malade.

Les deux méthodes peuvent être défendues. Les *séries mixtes* ont pour elles l'action maxima, dès le début sur l'infection syphilitique (assaut d'Hudelo) et présentent sans doute des avantages dans le traitement des syphilis sévères, à marche rapide, menaçante, à condition toutefois que l'administration simultanée du Bi ou du Hg n'oblige pas à abaisser la dose des arsenicaux (Gougerot) ; en outre, en cas d'arséno-résistance possible, (que rien ne peut faire prévoir d'avance) l'action de l'autre médicament se fait sentir d'emblée, sans perte de temps.

Les *séries alternées* ont pour elles l'avantage, d'une part de ne pas laisser de période de repos, dans cette période dangereuse de l'infection, et d'éviter ainsi les arséno-récidives, et d'autre part de mieux connaître l'action propre de chacun des médicaments sur chacun des malades (par l'étude de l'action sur les lésions et sur la sérologie) ce qui permet d'insister davantage sur l'un d'eux (Milian).

Nous pensons que d'une manière générale, le traitement par *séries alternées* est préférable, et qu'il faut réserver l'emploi de la série mixte d'assaut (Gougerot), aux cas de syphilis grave, menaçante ou peut-être à certains cas où on recherche l'abortion de la syphilis.

2^o CAS : BISMUTH = MÉDICAMENT D'ASSAUT.

a) *Indications.*

Après les nombreuses expérimentations actuellement publiées, et les beaux résultats obtenus par la bismuthothérapie, il paraît certain qu'actuellement, le bismuth peut constituer un *médicament d'assaut* des

plus indiqués, grâce à la puissance de son action, la *constance* et la *stabilité* des résultats obtenus sur les lésions cliniques et la sérologie. Nous avons dit pour quelles raisons (rapidité d'action surtout) les arsénobenzènes étaient cependant encore employés de préférence par la plupart des auteurs.

Mais il est un cas où l'emploi du bismuth s'impose comme médicament d'assaut, c'est quand il y a un obstacle quelconque à l'administration des arsénobenzènes. Dans ces cas, grâce à la puissance spirillicide des composés bismuthiques, on peut espérer un résultat analogue à celui que donnerait l'emploi des arsénobenzènes :

Ces cas sont loin d'être rares. Ils sont principalement constitués par :

- 1° les Arséno-Intolérances ;
- 2° les Arséno-Résistances ;
- 3° les Arséno-Récidives.

1° *L'arséno-intolérance* est relativement fréquente, parfois d'emblée, plus souvent après un certain nombre d'injections ou de séries.

Mais encore faut-il savoir distinguer : les *fausses intolérances*, qui ne sont dues qu'à des réactions d'Herxheimer, locales ou générales, et qui loin de contre-indiquer le traitement, exigent sa poursuite active ; et les *intolérances relatives*, que nous avons appris à reconnaître, et qui permettent de continuer avec prudence, en changeant de produit arsenical, etc., de poursuivre le traitement.

Seuls les symptômes d'*intolérance vraie*, doivent faire suspendre la médication arsenicale d'une manière absolue ; en présence de l'un de ceux que nous avons signalé dans le chapitre des accidents de l'arsénothérapie, la substitution du bismuth s'impose d'une manière formelle.

2° *Arséno-résistants*. — Qu'ils soient d'emblée et acquis, l'indication est ici formelle : le Bi doit être immédiatement substitué comme médicament d'attaque ; et, jusqu'ici, c'est une de ces indications principale, et le triomphe de son efficacité thérapeutique ; à notre connaissance, aucun des syphilitiques porteur de lésion arséno-résistante ne s'est montré bismutho-résistant, et le plus souvent l'action du bismuth fut d'une rapidité et d'une efficacité complète, extraordinaire. La lecture de nos observations et de celles de nombreux auteurs sont particulièrement convaincantes.

Cependant, Tixier a rapporté récemment une observation moins favorable, dans laquelle le bismuth après avoir montré une efficacité merveilleuse et rapide sur des lésions As et Hg résistantes, est devenu par la suite lui-même insuffisant.

b) *Disposition du traitement.*

Il comportera :

1° *une première série de bismuth*, qui pourra être constitué par exemple par *des sels insolubles*, à raison de deux injections hebdomadaires, jusqu'à 15 à 20 injections au moins, chaque injection étant à doses suffisantes ; par exemple :

Quinio-bismuth : 0,30.

Hydroxydes : 0,20 à 0,30.

2° Après cette 1^{re} série, un intervalle de repos est nécessaire : d'une part les arsénobenzènes sont en effet contre indiqués ou inefficaces ; d'autre part une série intensive de mercure ne peut être instituée tout de suite, les troubles auxquels peut donner lieu la prolongation des deux médicaments étant de nature analogue (stomatite en particulier). La plupart des auteurs laissent donc, après la série d'assaut, un intervalle de repos assez bref de 4 à 6 semaines. Pendant ce laps de temps, la crainte de récidives doit être tempérée du fait de la lenteur d'élimination du bismuth, qui prolonge ainsi automatiquement le traitement ; cette action prolongée, qui se fait sentir pour Cl. Simon sur la courbe sérologique, est peut-être la cause qu'*aucune récidive n'a été signalée*, à notre connaissance, dans cet intervalle.

3° Après ce repos, *deuxième série de bismuth*, analogue à la première.

4° nouveau repos ; si tous les examens cliniques et sérologiques sont négatifs, on pratiquera successivement *deux séries de mercure* (huile grise de préférence).

La conduite ultérieure dépend de la période de la syphilis.

3° MERCURE = MÉDICAMENT D'ASSAUT.

a) *Indications.*

Ce cas se présentera dans des conditions *exceptionnelles* ; on ne devra s'y résigner, (car, de l'avis de tous, il est non seulement moins actif mais beaucoup moins commode que les précédents) que dans certaines conditions rarement réalisées : arséno et bismutho-résistances par exemple.

Dans ces conditions, il faudrait de préférence instituer :

1° *un traitement d'assaut*, composée d'injections *quotidiennes* de *cyanure de mercure* à la dose maxima supportée, (0,01 ou 0,015 rarement 0,02). Jusqu'à concurrence de 20 ou 30 injections ; la bouche et l'intestin seront particulièrement surveillés ; et pour éviter l'intolérance in-

testinale, on pourra donner 1 gr. de carbonate de bismuth en cachet, chaque jour (Milian).

Le *calomel* est très actif, mais si douloureux qu'il ne pourra être employé que rarement.

L'*huile grise* est parfois infidèle comme traitement d'attaque.

2° un traitement de consolidation devra suivre immédiatement le précédent, car, si le « blanchiment » des lésions est souvent très rapide avec le cyanure, les résultats obtenus sont éminemment instables ; cette série de consolidation sera constituée par exemple par 7 à 10 injections d'*huile grise*, à raison d'une injection hebdomadaire de 0,07 à 0,08, si le malade peut le supporter.

B. — DISPOSITIONS PARTICULIÈRES DU TRAITEMENT SUIVANT LES PÉRIODES DE L'INFECTION SYPHILITIQUE

1° TRAITEMENT PRÉVENTIF : PÉRIODE D'INCUBATION :

Il s'agit du traitement préventif chez un sujet qui s'est exposé à une contagion très probable. Le traitement ne sera pas mis en œuvre sans avoir réfléchi sur chaque cas en particulier, en se méfiant de certains malades, syphilophobes, qui désirent un traitement sans aucune preuve de sa nécessité, mais sans laisser évoluer l'infection, quand les risques de contagion paraissent vraisemblables. C'est donc là, selon l'avis de Brocq (1), une question d'espèces. Si les risques de contagion ont été vraiment sérieux, l'hésitation ne semble plus permise, et il faut intervenir activement, comme l'ont montré Queyrat et un grand nombre d'auteurs, car l'on sait par toute une série d'observations, et même un cas d'auto-expérimentation (Dr Magian) que l'on peut empêcher la contamination par un traitement assez actif et prolongé ; la mise en doute de la réalité de la contamination est toujours possible, mais ne saurait résister à certaines observations, qui ont presque la valeur d'expériences, entr'autres celles de Fournier et Guénot, qui signalent avoir traité 40 femmes ayant eu des rapports avec des malades porteurs de lésions contagieuses, de 5 à 20 jours auparavant, sans qu'aucune d'elles aient présenté le moindre accident, le B. W. restant toujours négatif ; cinq autres femmes, dans de semblables conditions, refusèrent le traitement préventif : toutes furent contaminées dans les délais or-

(1) L. BROCC. Sur un cas difficile de pratique vénéréologique. (*Bull. Méd.*, janvier 1917.

(2) FOURNIER et GUÉNOT, *Presse Méd.*, oct. 1919.

dinaires. Emery, Lacapère et Laurent etc., rapportent des observations analogues.

Mais il faut insister, avec Queyrat et M. Pinard, sur la nécessité d'un traitement très actif, et d'autant plus énergique et plus prolongé qu'il débute plus tardivement (Fouquet). Quelle doit en être la nature ?

a) *Le traitement arsenical par voie intra-veineuse* a été surtout employé, et a donné toujours d'excellents résultats. Si le traitement est institué quelques heures après le contact suspect, 2 à 3 injections de 0,15, 0,30, 0,45 de novarsénobenzol ont paru suffire. Mais si les risques de contagion datent de quelques jours, et *a fortiori* d'une à deux semaines, il sera prudent de pratiquer une *série complète*, progressivement croissante et atteignant les doses fortes ordinaires, et même parfois une 2^e *série*, analogue, quelque temps après la première.

b) *Le traitement bismuthique* plus récent a été moins employé. Il paraît cependant actif, et Fournier et Guénot ont rapporté quelques observations toutes favorables. Il sera donc tout indiqué, dans les cas assez fréquents, où le malade refuse le traitement arsenical qu'il trouve dangereux. Il devra comprendre alors au moins une *série complète*.

Il paraît inutile d'insister sur l'importance d'une telle pratique, dont les résultats incalculables, doivent faire affronter les difficultés de l'opportunité.

Mais il est essentiel, sous peine de gros risques, de poursuivre très longtemps, pendant plusieurs mois, la surveillance des malades, en particulier par de nombreux examens de sang, pour dépister un retard des accidents toujours possible.

2° TRAITEMENT DIT ABORTIF: PÉRIODE PRIMAIRE PRÉSÉROLOGIQUE.

Il s'agit en somme de la première phase, présérologique, de la période primaire, c'est-à-dire des 10 à 20 premiers jours du chancre.

Tous les syphiligraphes insistent sur l'importance du diagnostic précoce du chancre, dans les tous premiers jours, à cause de l'intérêt du traitement à cette période pour l'évolution ultérieure de la syphilis, car la *stérilisation*, l'*abortion* de la syphilis semble possible à ce moment dans une proportion de cas variable, mais très élevée pour certains : si elle est encore possible, à la phase sérologique (surtout dans les premiers jours) elle devient infiniment plus aléatoire.

Done, à cette période la possibilité de la stérilisation est admise par la plupart des auteurs (Brocq, Thibierge, Jeanselme, Queyrat, Milián, Emery, Lacapère, etc...); la proportion en est plus discutée : rare

pour Thibierge elle est presque de règle pour Jeanséme Milian, Queyrat, Emery. Mais il est nécessaire, pour cela, d'employer le traitement le plus intensif possible et assez prolongé : « Il faut *frapper vite, frapper fort et frapper longtemps* » (Queyrat).

a) Les *arsénobenzènes* trouveront donc là leur plus grande indication. Encore faut-il qu'ils soient employés, d'après la plupart des auteurs, à doses rapidement progressives, et enfin *massives* et par *voie intra-veineuse* ; d'après certains même et Queyrat, en particulier, il faudrait donner la préférence au vieil *arsénobenzol* qu'ils considèrent comme plus puissant.

On emploiera donc la *méthode des injections rapidement croissantes* : les réactions de Herxheimer dangereuses ne sont en effet pas à craindre à cette période ; seule la susceptibilité du malade doit être tâtée par une injection assez faible. Par exemple :

α) *Série d'assaut*. Avec l'*arsénobenzol* : dose initiale 0,15 ; trois jours après 0,35 puis tous les sept jours 0,40, 0,50 (3 fois), 0,60 (2 fois), s'il s'agit d'un homme adulte, sans tares, de 60 kilogr. au moins (Queyrat et M. Pinard) : soient 3 gr. 60 de 606.

Avec le *novarsénobenzol*, on augmentera chaque dose de moitié (jusqu'à 0,90) total 5,50 à 6 gr.

Certains auteurs adjoignent le bismuth ou le mercure à cette série d'assaut, qui devient *mixte* (Hudelo, Ravaut...). Mais certains auteurs y sont résolument hostiles ; ce serait cependant un temps précieux gagné, en cas d'arséno-résistance toujours possible.

β) Après la série d'assaut : *repos* de 3 à 4 semaines pour les partisans du traitement arsenical simple au début ; ou au contraire : *série de soutien*, à base de *bismuth* de préférence, d'une durée de 1 mois 1/2 pour les autres.

γ) Ensuite *deuxième série arsenicale*, identique à la première.

δ) Si quelques auteurs s'en tiennent là, la plupart consolident le traitement par *deux séries de soutien*, bismuth et mercure séparées par des intervalles de 3 à 4 semaines.

Les données ci-dessus supposent qu'il ne se soit produit aucun échec ou anomalie dans le traitement, et que notamment aucune lésion secondaire ni aucune ascension de la séro-réaction ne se soient produites ce qui est de règle.

Ce traitement est, en somme, assez bref (*dix à onze mois*) ; et après, lui la preuve de surveillance sera naturellement instituée, ainsi que nous indiquerons.

La *voie intra-musculaire* employée avec succès par quelques auteurs,

est condamnée par d'autres, qui ont constaté une rapidité moins grande d'action, et en vérité, cette période de la syphilis nous paraît être essentiellement celle des injections intra-veineuses massives.

b) *Le bismuth* étant considéré aussi comme d'action un peu moins rapide, est considéré par les mêmes auteurs comme moins indiqué, à cette période, que l'arsénothérapie par voie veineuse.

Les beaux succès, constants pour les uns, presque constants pour les autres, observés par de nombreux auteurs, et que nous avons déjà rapportés, justifient parfaitement leur emploi, si la méthode précédente ne peut être employée.

Le traitement devra alors consister :

1° *en deux séries* d'injections *bismuthiques*, séparées par un intervalle de un mois environ, suffisamment actives et prolongées : deux injections hebdomadaires jusqu'à un total de 15 à 20 injections par série.

2° Après un mois de repos, deux séries au moins de *consolidation*, à base d'*huile grise* par exemple, séparées chacune par un mois de repos. (8 injections par série de 0,08 chacune).

Après ce traitement, qui dure également 10 à 12 mois et qui empêche d'ordinaire toute manifestation d'activité clinique ou sérologique, la période de surveillance sera, comme précédemment instituée.

c) *Le traitement mercuriel* est nettement contre-indiqué ; son activité est ici vraiment insuffisante.

3° TRAITEMENT A LA PÉRIODE SÉROLOGIQUE: DEUXIÈME PHASE DE LA PÉRIODE PRIMAIRE ET PÉRIODE SECONDAIRE.

Après l'ascension de la courbe sérologique, à peu près contemporaine de la pullulation des tréponèmes dans l'organisme entier (leur dissémination n'ayant été jusqu'alors que très discrète) la résistance thérapeutique est considérablement augmentée, les chances de stérilisation précaires ; d'où il résulte la nécessité de la *prolongation du traitement*.

Il y aurait peut être lieu cependant de faire, à ce point de vue, une distinction entre les cas où la syphilis ne se manifeste encore cliniquement que par le chancre, bien que le B.-W. soit déjà positif, (2° phase de la syphilis primaire) et ceux où déjà des manifestations secondaires se sont déjà révélées (syphilis secondaire).

Dans la syphilis primaire avancée (B.-W. positif), les chances de stérilisation, quoique très diminuées en comparaison du cas précédent, sont cependant encore relativement conservées, et d'autant plus que le chancre est plus jeune ; dès la sixième semaine, les malades se

comportent, au contraire, à peu près comme ceux qui sont porteurs d'accidents secondaires, qui ne tardent pas du reste à apparaître (45^e jour).

Dans la période secondaire, au contraire, les stérilisations paraissent devoir être beaucoup plus difficilement obtenues, et le traitement, en conséquence, devient plus long, plus pénible et plus laborieux, et d'autant plus, ici encore, que le malade est plus avancé dans sa période secondaire.

Quoi qu'il en soit de ces nuances, cependant réelles, il sera prudent d'appliquer à tous ces cas de syphilis à séro-réaction positive un traitement d'attaque plus long, qui doit cependant, malgré cela, être suivi à plus ou moins longs intervalles de reprises thérapeutiques plus ou moins durables.

Par ailleurs, ce traitement d'attaque sera analogue au précédent :

a) Le *traitement arsenical* constituera le médicament d'assaut ; de préférence par la méthode *intra-veineuse* à *doses massives*, les doses et la série étant analogues à celles que nous avons signalées. La *progression des doses* devra être cependant *plus lente*, car à cette époque, par suite de la possibilité d'une atteinte plus ou moins discrète viscérale et surtout nerveuse (éventualité très fréquente) de graves réactions de Herxheimer risquent de se produire.

Il sera en conséquence, préférable d'employer la *méthode lente* (Leredde, Hudelo, etc...) Ce sera, par exemple :

Arsénobenzol : 0,10 ; 0,15 ; 0,20 ; 0,30 ; 0,40 ; 0,50 ; 0,50 ; 0,50 ; 0,60 ; 0,60.

Novarsénobenzol : 0,15 ; 0,30 ; 0,45 ; 0,60 ; 0,75 ; 0,75 ; 0,90 ; 0,90 ; 0,90 ; 0,90.

Certains auteurs même font précéder de 3 à 6 injections de cyanure de Hg la série arsenicale.

La *voie sous-cutanée* est pratiquée à cette période par d'assez nombreux médecins, mais par de rares syphiligraphes : ils la prétendent dans ce cas suffisante, puisque l'infection étant généralisée, il n'y a pas lieu de jouer de vitesse avec elle. Nous avons vu pourquoi la plupart des syphiligraphes, jugeant la dose massive indispensable ici comme ailleurs, lui préfèrent la voie *intra-veineuse*.

b) Après cette première série d'assaut, légèrement modifiée, l'ensemble du traitement est analogue à celui de la période précédente : repos ou série de soutien ; nouvelle cure arsenicale, etc, etc...

Mais la différence essentielle résidera en la *prolongation du traitement d'attaque* jusqu'à 14 à 18 mois, de sorte que de nombreux auteurs

font 3 à 4 séries arsenicales, sans préjudice de séries de soutien, séparées par un court intervalle de repos.

Par la suite, la conduite à suivre varie, nous le verrons, avec les auteurs.

c) Le *bismuth* utilisé comme médicament d'assaut, sera employé par séries successives composées comme dans les cas précédents ; elles doivent seulement être prolongées, de même que le traitement mercuriel de soutien.

4° TRAITEMENT DE LA SYPHILIS TERTIAIRE.

Pour certains auteurs, le traitement de la syphilis tertiaire doit être tout différent : il devrait être seulement le traitement des accidents et se borner à leur disparition.

Milian s'est élevé vigoureusement contre ces principes, et pour lui toute syphilis en activité mérite un *traitement intensif* ou massif, donc analogue à ceux décrits.

L'ordre des séries peut cependant être modifié avec avantage, et pour éviter les réactions que les injections intraveineuses d'arsénobenzènes risquent toujours de déterminer avec ces vieux spécifiques, chez lesquels on peut toujours craindre une localisation nerveuse ou viscérale latente, il sera plus prudent de débiter par une série bismuthique ou mercurielle.

Il en serait tout autrement, cependant, en cas d'urgence : accidents mutilants, organes importants menacés, etc...

Enfin signalons les bienfaits de l'association de *Iodure de potassium* à cette période ; les auteurs l'emploient alternativement ou simultanément (traitement mixte ou triple d'Hudelo).

C. TRAITEMENT ET SURVEILLANCE ULTÉRIEURS CRITERIUMS DE GUÉRISON

Une fois terminé cet ensemble de séries répétées pluri-médicamenteuses, qui constituent le traitement massif d'attaque, quelle conduite tenir ?

La durée de ce traitement a été variable avec l'étape de l'infection : de dix mois environ chez les syphilitiques traités avant la période sérologique, de quinze à dix-huit mois pour ceux qui avaient dépassé cette période : mais ces chiffres (qui n'ont rien d'immuable) supposent une action toujours heureuse, maxima, du traitement, ce qui est du reste la règle. Aucune récurrence clinique n'aura été observée ; et les séroréactions pratiquées entre les séries auront montré la négativité per-

sistante du B. W. Sinon, le traitement devra être prolongé d'autant : et entre autres une ou deux séries d'attaque dites de sécurité devront toujours suivre une ascension possible de la séro-réaction, et de même les séries de soutien.

Ce résultat obtenu, la conduite observée par les différents auteurs est variable :

1° Certains préfèrent instituer seulement une *période de surveillance*, avec repos thérapeutique complet ; la médication dite d'entretien leur paraissant inactive et gênante. A cet effet ils pratiquent :

La première année, une surveillance clinique et sérologique très sévère : *Examen et réaction de Bordet-Wassermann* tous les mois ou tous les deux mois ;

à la fin de la première année : réactivation (par injection de 0,45 de 914 par ex.) et 20 jours après nouvelle séro-réaction, et *ponction lombaire* indispensable pour certains (Queyrat) où tous les éléments (lymphocytose, albuminose et B. W.) doivent être négatifs.

Si tous ces résultats ont été négatifs, on peut penser :

α) que s'il s'agissait d'un traitement abortif, le malade peut être considéré comme guéri, mais néanmoins surveillé chaque année.

β) Sinon la surveillance continuera : deux fois par an au moins (examen et séro-réaction). Dans quelques cas en effet la séro-réaction vers la 2^e ou 3^e année, s'élève progressivement (sans accident clinique), mais nécessitant un nouveau traitement prolongé, actif plurimédicamenteux. En outre, Ravaut, montrant que c'est surtout vers la 4^e et 10^e année que la ponction lombaire a le plus de chance de révéler une atteinte encore latente des centres nerveux, insiste pour que la *ponction lombaire* soit de nouveau faite à ces dates, (les résultats positifs entraînant une reprise vigoureuse du traitement).

2° D'autres auteurs, au contraire, continue à employer le *traitement d'entretien* ou *d'usure* analogue à celui que Fournier prescrivait avec le traitement mercuriel.

Ce traitement d'une durée variable (2 à 3 ans) est composé de séries mercurielles insolubles de plus en plus espacées (4, 3 puis 2 par an) alternées avec des séries d'iodure de potassium.

La surveillance et les critères de guérison sont analogues à ceux exposés.

II. — Traitement des Syphilis viscérales

Si en principe, le traitement massif doit s'appliquer à tous les cas de syphilis active, les localisations viscérales de la spécificité comportent, dans la mise en œuvre de leur traitement, un facteur particulièrement

important : la *tolérance* spéciale présentée par chaque malade à ce traitement, qui devra en conséquence être, de ce fait, toujours plus ou moins modifié.

1° TRAITEMENT DE LA SYPHILIS HÉPATIQUE

Nous avons vu que l'importance des fonctions de la glande hépatique nécessitait, une grande prudence dans le traitement des syphilis du foie, lorsque ces fonctions étaient sérieusement atteintes. Or, il n'en est pas ainsi dans toutes les localisations de la syphilis sur le foie. Il convient donc de distinguer soigneusement ces cas.

1° En cas d'*hépatite secondaire* (*Ictère secondaire*), il s'agit presque toujours d'un ictère *bénin*, le traitement est facile : il doit être le traitement *ordinaire* (arsenical, bismuthique ou mercuriel), qui en vient à bout avec une rapidité extraordinaire. Il n'en serait pas, évidemment, de même dans les rares cas d'ictère grave, dans lesquels le traitement est généralement impuissant.

2° En cas de *syphilis tertiaire*, qu'il s'agisse de lésions gommeuses ou scléro-gommeuses classiques, ou de lésions scléreuses banales (cirrhoses hypertrophiques ou atrophiques) quand elles reconnaissent une origine syphilitique, le traitement se montrera prudent et d'autant plus prudent que l'examen préalable des fonctions du foie les auront montrées plus gravement touchées ; et elles le sont parfois gravement même avec des foies volumineux et des formes hypertrophiques.

Il faudra donc procéder d'abord à un examen complet des *fonctions hépatiques*, puis instituer en même temps qu'un *régime*, un traitement. Quel sera-t-il ?

a) Le traitement *iodo-mercuriel* est pour beaucoup le traitement de choix (Castaigne). La voie buccale doit être proscrite. On pratiquera des injections de *sels solubles* à doses d'abord faibles puis croissantes et, si possible, à doses fortes ; l'*iodure* étant prescrit pendant les périodes intercalaires (doses moyennes de 2 à 3 grammes).

Le *cyanure de Hg* intra-veineux se montre particulièrement actif et bien toléré. Plusieurs auteurs ont insisté récemment sur l'action particulièrement favorable qu'il avait sur les épanchements péritonéaux qui accompagnent souvent les cirrhoses d'origine spécifique, à cause de son action à la fois diurétique et antisypilitique ; (pour certains, son pouvoir diurétique seul agirait favorablement sur l'ascite des cirrhoses de causes diverses).

b) Le traitement *arsenical* est cependant préconisé dans ces cas par de nombreux auteurs ; mais il doit être employé avec circonspection :

Procéder par *petites doses*, prudemment augmentées ; il faudra « se garder de perdre patience, et de pousser une thérapeutique qui donnera de tout aussi bons résultats un peu plus tard il est vrai, mais avec un minimum de risques » (Emery). L'amélioration de l'état général des s. fonctionnels s'observe d'abord, puis l'influence sur les signes physiques seront d'autant plus appréciables que le traitement aura été plus précoce.

c) *Le bismuth* paraît aussi bien supporté et actif ; nous avons vu son rôle diurétique, analogue à celui du mercure et utile comme lui.

Ces divers médicaments pourront, en somme, être employés successivement, surtout s'ils se produisent pour l'un d'eux des phénomènes d'intolérance.

2° TRAITEMENT DE LA SYPHILIS RÉNALE.

Il doit être pratiqué avec la plus grande attention, en raison de l'importante fonction des reins dans l'élimination de tous les médicaments qu'on introduit dans l'organisme pour agir précisément sur leurs lésions ; mais, à moins d'imperméabilité rénale marquée (rétention azotée ou chlorurée grave), il est parfaitement possible, et souvent facile (Leredde). Il devra, en tous cas, être toujours très doux au début, pour éviter les cas d'urémie rapide qu'ont provoqués des thérapeutiques trop énergiques au début.

Quel médicament choisir ? Nous avons vu que d'une manière générale, et quelques cas exceptés, on pouvait tous les employer. L'arsenic est cependant actuellement considéré par de nombreux auteurs comme le traitement de choix, parce que le moins toxique et le plus actif (Emery, Lacapère, Leredde...), à condition de le manier avec prudence. D'autres, cependant, craignant que son action soit trop brutale, préfèrent employer d'abord le mercure, réservant pour plus tard les arsénobenzènes (Gaucher, Louste, Touraine).

Les indications du bismuth ne sont pas encore nettement posées.

Quoi qu'il en soit, le traitement étant tout à fait différent suivant la forme de la lésion rénale, nous l'étudierons à propos de chacune de ces formes.

1° *Albuminurie simple syphilitique*, de la période secondaire. Elle est rapidement influencée par tous les traitements dont elle ne modifie en rien l'emploi ; le bismuth, comme les autres, loin de l'aggraver, la guérit.

2° *Néphrite aiguë secondaire*, avec albuminurie massive. Quand un syphilitique secondaire se présente avec tous les signes d'une néphrite,

bien qu'il y ait toute vraisemblance que les lésions rénales soient dues à la syphilis, certains auteurs (Discussion de la Société Médicale de 1907) préfèrent avant d'instituer le traitement, mettre le malade au repos et au régime lacté pendant quelques jours et de suivre quotidiennement la quantité de l'albumine des urines, le poids du malade, etc..., au cas où il s'agirait d'une néphrite infectieuse banale (angine, froid, etc...) survenue chez un syphilitique ; si les symptômes persistent ou s'atténuent peu, le malade est mis au traitement, pendant lequel le régime lacté, puis végétarien déchloruré est poursuivi. Sous quelle forme sera institué le traitement ? Il dépend de l'état fonctionnel du rein et des auteurs.

A) Pour Gaucher, il faut tenter prudemment le traitement *mercuriel* mais son intensité n'en sera réglée qu'après un examen minutieux du fonctionnement rénal (rétention rénale, perméabilité, etc...) ; Gaucher attachait une grosse importance au rapport azoturique (urée de l'urine sur azote totale de l'urine), qui s'il était inférieur à la moyenne (0,80 à 0,85) devait faire retarder le traitement. Si ce rapport était normal, et la perméabilité bonne, il commençait un médicament mercuriel prudent sous la forme suivante :

D'abord, *tannate de Hg*, per os, 0,02 en deux fois, puis 0,05 à 0,10 par jour. Si ce traitement est supporté, on passe au *biiodure intramusculaire* (0,01 puis 0,02 par jour), et enfin lorsque la tolérance est certaine, au *cyanure intra veineux* (0,01 par jour) qui, lorsqu'il est toléré, est doublement indiqué comme anti-syphilitique et diurétique puissant. C'est pour certains (Touraine) le médicament de choix de la néphrite syphilitique.

En aucun cas, si l'on emploie le traitement mercuriel, on utilisera les *préparations insolubles*, actives, mais dangereuses et aveugles.

B) Pour d'autres auteurs, le traitement est différent :

1° Il faut, dans cette forme, toujours s'abstenir du traitement mercuriel (Audry, Emery, Lacapère...) il faut s'adresser au contraire aux *arsénobenzènes* injectés avec précaution (progression douce, injections lentes, etc...).

2° Si, dans tous les cas, la perméabilité rénale doit être très soigneusement explorée, en même temps que le malade est mis au lait et au repos, il ne faut pas que des signes alarmants, comme l'azotémie ou même quelques phénomènes urémiques passagers, viennent retarder ou suspendre le traitement ; ils doivent seulement inspirer les craintes les plus grandes et augmenter encore la prudence, mais, dans cette forme, la thérapeutique doit être poursuivie, prudente mais assez pro-

longée, car bien souvent « c'est la seule planche de salut » (Emery).

Les injections seront, de préférence, constituées, par du novarsénobenzol ou sulfarsénol en solution concentrée (Emery), intra-veineuses (poussées très lentement) ou sous-cutanées, à la dose de 0,05, puis 0,10, 0,15, 0,20, 0,25, 0,50, à 3 à 4 jours d'intervalle, et très progressivement ; on jugera par la suite, si l'état du malade permet d'augmenter progressivement ces doses ; en tout cas le traitement doit être suffisamment *prolongé*.

C) Le *bismuth*, dans cette forme, devra être très prudemment expérimenté ; de préférence, *a priori*, avec de faibles doses de préparations solubles ou colloïdales en injections intra-musculaires, à cause de la facilité de la suppression du traitement en cas d'intolérance. Ces essais n'ont pas encore été poursuivis assez pour qu'on puisse ni conseiller son emploi, ni le considérer comme contre-indiqué, par suite d'une action néfaste (à contrôler) sur le rein, signalée par de rares auteurs, action néfaste dont on a successivement accusé le mercure et l'arsenic (Tzanck).

Surveillance du traitement. Quel que soit le traitement institué, la surveillance du malade sera la plus grande possible : courbe du volume des urines et de la quantité d'albumine par un dosage quotidien, courbe du poids, examen minutieux des urines (urée, chlorures, etc...) du sérum sanguin (urée), de la tension, et examen clinique complet et quotidien du malade : troubles fonctionnels, digestifs, respiratoires, cardiaques, et nerveux, etc.. Il faut savoir cependant que les premières injections produisent souvent (avec l'arsenic surtout) une légère augmentation passagère de l'albumine, qui peut durer quelques jours, et qui ne doit pas faire interrompre le traitement.

3° *Néphrite passée à l'état subaigu ou chronique d'emblée.* Le traitement est dans ce cas plus facile, quel que soit le taux de l'albuminurie (de 2 à 6 gr.) surtout s'il n'y a pas de signes de rétention rénale, plus délicat mais praticable si le malade a des œdèmes ou un certain degré d'azotémie.

Tous les médicaments ont donné de beaux succès et quelques échecs : il faudra donc les essayer avec prudence successivement ;

Le *mercure* sous forme de *cyanure* intra-veineux 0,01 (tous les jours ou tous les 2 jours), diurétique puissant, obtiendra souvent des résultats remarquables, mais dans quelques cas, il se heurte à une hydrargyro-résistance absolue.

Les *arsénobenzènes* seront donnés à des doses d'abord faibles, puis lentement croissantes, en surveillant la tolérance en général et les réactions cutanées en particulier.

Le *bismuth* a donné, nous l'avons vu, de beaux succès en cas d'arséno ou hydrargyro-résistance. Les préparations solubles et colloïdales, à doses assez faibles et fréquentes paraissent indiquées ; mais les sels insolubles ont donné aussi de bons résultats, et se sont montrés jusqu'à présent sans danger ; on commencera aussi par des doses faibles.

La surveillance des malades (quantité d'albumine, analyse d'urines, de sérum sanguin, poids, etc...) sera ici, comme plus haut, pratiquée.

Le traitement sera, en réalité, différent avec chaque malade ; car il dépendra des réactions de chacun.

4° *Syphilis tertiaire*. — Les *lésions gommeuses* pures ne comportent pas un traitement spécial.

Les *lésions scléreuses*, qui cliniquement ne se différencient pas du type ordinaire de la sclérose rénale, du mal de Bright ordinaires, sont dans certains cas rattachables à la syphilis, et justiciables d'un traitement spécifique. Les résultats sont souvent du reste peu brillants, car la sclérose a entraîné déjà une diminution fonctionnelle plus ou moins accusée de l'organe. Mais il faut dans certains cas savoir le tenter, car, surtout chez des sujets assez jeunes où la marche des lésions semble rapide, les résultats obtenus peuvent être très bons.

Un *examen complet des fonctions rénales* sera toujours pratiqué (urée sanguine, perméabilité, tension, cœur, etc...), si nécessaire le malade sera, avant chaque série, purgé, saigné, mis au lit, au lait, aux toniques cardiaques...), puis un traitement *prudent* institué : *mercure* toujours soluble, associé à petites doses d'iodure ; petites doses d'*arsénobenzènes* ; ou de *bismuth*.

Mais les indications du traitement sont loin d'être acceptées d'un commun accord par les différents auteurs.

3° TRAITEMENT DE LA SYPHILIS CARDIO-VASCULAIRE

Le traitement de la syphilis cardio-vasculaire, si important à connaître par les beaux résultats qu'il procure souvent, est un des plus délicats à manier. Il oblige à une extrême prudence, et à une surveillance attentive, dans tous les cas, mais surtout lorsqu'il existe des *signes d'insuffisance cardiaque*.

A. — INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS GÉNÉRALES.

Il est cependant, en principe, formellement indiqué, chaque fois que la syphilis sera en cause chez un cardiaque (en ne se basant pas, bien entendu, sur la présence d'une séro-réaction négative pour le déclarer inutile) car, sans cela, la partie est perdue.

Mais la modalité de son application, le choix du médicament, et ses doses, dépendent d'une manière très étroite de l'examen général du sujet, et de l'état du cœur en particulier.

1° Si la lésion syphilitique n'est compliquée d'aucune insuffisance cardiaque, (ou rénale ou autre), le traitement devra être un traitement d'attaque, intensif, tout en comportant certaines précautions spéciales.

2° Si elle s'accompagne de complications cardiaques, il faut en tenir le plus grand compte, mais toujours avoir pour but le traitement spécifique ; pour cela il faudra : a) pratiquer d'abord un traitement toni-cardiaque ; b) puis instituer un traitement spécifique d'une intensité compatible avec l'état du malade, et savoir persévérer (en continuant à traiter soigneusement le cœur).

3° Si l'insuffisance cardiaque est avancée, peu réductible, le malade ne peut plus alors qu'être traité en cardiaque, le traitement étiologique est devenu vraiment impossible, il est trop tard. D'où l'importance de la *précocité* et de la *prolongation suffisante du traitement spécifique*.

L'état des reins, du foie, etc..., souvent lésés chez ces malades, doit également entrer en ligne de compte ; mais à moins de lésions graves, le traitement est moins gêné que par une insuffisance du cœur.

B. — MISE EN ŒUVRE DU TRAITEMENT.

Quel médicament, quelle méthode doit-on choisir ?

a) Sur le choix du médicament, il n'est pas possible de donner des règles absolument fixes ; car certains malades sont sensibles à l'un d'eux, qui produira chez eux de bonnes réactions, et pas à l'autre ; et même plus certaines lésions paraissent plus sensibles à certaines préparations arsenicales ou mercurielles qu'à d'autres, ou encore seulement à un traitement mixte.

b) Quant à la méthode et aux doses, elles dépendent avant tout de l'état général des malades, et de la valeur de leur myocarde, en particulier. C'est en tenant compte de ces circonstances capitales, que nous les étudierons.

1^{er} groupe de faits : *Syphilis cardio-vasculaire sans insuffisance cardiaque ni rénale* :

(*Aortites simples, aortites avec ectasie, aortites avec angor, artérites diverses, etc.....*).

Il faut en principe, dans ces cas, tenter de faire un *traitement d'attaque, intensif*, analogue à celui que nous avons décrit à propos de la syphilis en activité en général, mais en procédant toujours avec une *très grande prudence*.

Les divers médicaments seront donc successivement donnés en commençant soit par l'arsénobenzol à très faibles doses d'abord, soit par le mercure ou le bismuth d'action moins brutale.

a) *Arsénobenzènes*. — Ehrlich, dès le début de l'emploi de l'arsénobenzol, déconseilla nettement son emploi en cas d'aortite, d'anévrysme, d'angor, etc... ; Spiethoff et d'autres auteurs citaient également ces affections comme des contre-indications absolues.

Des tentatives furent cependant faites, et les grosses doses d'emblée (0,40 de 606) employées à cette époque, entraînèrent des mécomptes : dilatation cardiaque, accidents cardio-rénaux graves (Vaquez et Laubry). Puis une série d'essais furent repris par Vaquez et Laubry avec des doses plus faibles et répétées : 3 injections de 0,30 de 606 ; et sur 15 malades traités, le traitement fut mal toléré dans 3 cas, dans lesquels éclata une crise d'œdème pulmonaire, atténuée dans un cas, sérieuse dans l'autre, mortelle enfin dans le troisième, mais il s'agissait d'un asystolique, chez lequel l'injection nettement contre-indiquée n'avait été tentée que sur les instances répétées du malade.

Actuellement, on trouve que ces doses de début sont encore beaucoup trop élevées (0,30 de 606 correspondant à 0,45 de novars.) ; la dose de début sera de 0,10 de 914 par exemple, et la progression très prudente (Leredde) sera de 0,10 par exemple à chaque fois, le malade restant au repos et le cœur et le pouls étant surveillés après l'injection. La série doit en outre être, si le malade le supporte, beaucoup plus longue qu'on ne le faisait autrefois, et le nombre d'injections sera forcément élevé, étant donnée la lenteur de la progression (jusqu'à 3 ou 5 gr. de 914 par exemple). La dose maxima ne devra pas atteindre à la première ou deuxième série la dose normale ; il sera prudent de ne pas dépasser 0,45 de 914 à la première série. A ces doses, Laubry n'a pas eu d'accidents mortels, si l'on met à part un cas de mort subite chez un P. G. porteur de lésions aortiques.

Les doses normales (0,75 et 0,90) ne seront atteintes qu'à la troisième série, par exemple (Leredde), si les premiers traitements ont été supportés.

b) *Bismuth*. — Employé après le 914 en série de soutien, ou comme traitement d'attaque, il est en général très bien supporté. On emploiera les sels insolubles en injections intra-musculaires bi-hebdomadaires : quiniobismuth, 0,30 par injection ; Hydroxydes, 0,20 à 0,30 par séries de 12 à 20 injections.

c) *Mercure*. — On emploiera de préférence les injections, car la voie buccale, rectale, où les frictions, quoique ayant une certaine efficacité, sont en général insuffisantes. Les sels insolubles se montrent actifs,

mais il est préférable, en raison du terrain, de s'adresser aux *sels solubles*, malgré leur peu de commodité pour un traitement prolongé : on donnera la préférence, chaque fois qu'il sera possible, aux injections intra-veineuses de cyanure de Hg à la dose de 0,01 tous les jours ou tous les deux jours, par séries de 15 à 20 injections, à renouveler ; sinon on emploiera le benzoate ou le biiodure intra-musculaire (0,02 à 0,04 par injection) dont l'action est souvent un peu inférieure, mais dans d'autres cas presque égale.

La série mercurielle sera indiquée soit au début pour « tâter » les réactions du malade, soit comme cure de soutien (intercalée à des séries d'arsenic ou de bismuth) ; quelques auteurs l'emploient parfois associé au novarsénobenzol et au K I. (traitement triple d'Hudelo).

Durée du traitement : les séries se succéderont, très rapprochées au début, en insistant, si possible, sur l'arsenic et le bismuth : par exemple deux à trois séries rapprochées d'arsenic, ou de préférence séparées par une série de bismuth, puis une série de mercure. Puis quand les troubles fonctionnels auront disparu, ou bien resteront effacés et stationnaires, et que la séro-réaction sera négative depuis assez longtemps le rythme sera un peu ralenti (2 séries de bismuth et 2 de mercure dans l'année qui suit, par exemple). On utilisera aussi avec avantage des séries renouvelées d'iodure de potassium. Mais la surveillance et le traitement doivent être très prolongés, presque indéfiniment, car il s'agit là d'une affection évolutive ; et s'il y a reprise de douleurs, de la séro-réaction, etc... il faut reprendre le traitement intensif.

2°) 2^e Groupe de faits : *Syphilis cardio-vasculaire avec complications cardiaques.*

Le traitement dépendra essentiellement de la nature et de l'intensité de celles-ci.

a) *La dissociation auriculo-ventriculaire* n'entraîne à elle seule aucune contre-indication : le traitement pourra être intensif, comme ci-dessus.

b) *Les troubles de l'excitabilité myocardique* (Extrasystoles, tachycardie paroxystique...), lorsqu'ils existent sans insuffisance cardiaque, doivent à eux seuls cependant faire d'abord préférer le mercure, puis le bismuth plutôt que les arséno-benzènes. Ceux-ci pourront cependant être ultérieurement employés avec prudence, si le traitement a amélioré ou fait disparaître (ce qui est fréquent) les troubles cardiaques.

c) *Les signes d'insuffisance cardiaque* constituent, avant tout, le gros écueil : Malades atteints d'aortites avec ou sans insuffisance orificielle avec ou sans ectasie, avec ou sans angor, myocardites, etc..., présentant des signes d'insuffisance ventriculaire gauche (dyspnées d'effort

ou de décubitus, angineux ayant eu des accès d'œdème pulmonaire, pouls alternant...,) et surtout des signes de *dilatation des cavités droites*, signes d'asystolie généralisée, arythmie complète, etc....

Il faut cependant tout faire pour essayer de tenter le traitement spécifique, si la syphilis est en cause. Il faut pour cela intervenir le plus tôt possible, car les malades passent, au point de vue thérapeutique, par deux périodes, où l'orientation du traitement sera toute différente :

A. — *Dans une première période*, le malade reste avant tout un *syphilitique* (Laubry et Bordet) *qu'on peut* traiter, car un traitement toni-cardiaque préalable se montre suffisamment actif pour le mettre en état de supporter un traitement spécifique prudent, et *qu'on doit* traiter, parce qu'à cette époque l'énergie cardiaque peut s'améliorer sous l'effet de la sédation des lésions syphilitiques, qu'elles soient cardiaques, aortiques, rénales, etc... ; en l'absence de traitement au contraire, l'évolution est irrémédiable. En conséquence :

a) *Le traitement toni-cardiaque sera d'abord institué* : hygiène (lit, repos) régime, digitaline ou digibaine... Quand le malade sera remis en bon état, en moyenne au bout d'une quinzaine de jours, on essaiera de commencer le traitement spécifique, tout en prolongeant un certain temps, et renouvelant de temps en temps, le traitement toni-cardiaque (petites séries répétées de V gouttes de digitaline par jour par exemple, ou davantage si l'état est plus sérieux).

b) *Le traitement spécifique sera donc institué ensuite*. Il devra être très prudent. Quel médicament employer ? D'une manière générale, les injections *intra-veineuses* d'arsénobenzènes en particulier, semblent plus délicates à manier dans ces cas. Au contraire, les injections *intra-musculaires* de bismuth ont paru à Laubry et à Bordet présenter quelques avantages : ce traitement a pu sans inconvénients être appliqué à de nombreux sujets ayant un bruit de galop, ayant présenté des accès de dyspnée, de la dyspnée d'effort ou de décubitus... Sans doute, la cause en est à la plus grande lenteur d'absorption et par conséquent la moindre brutalité d'action du médicament. Cependant, il faut agir avec la plus grande prudence, car dans un cas des mêmes auteurs, le bismuth a déterminé, à deux reprises différentes, de l'insuffisance cardiaque chez un malade présentant de l'insuffisance ventriculaire gauche, mais qui six mois auparavant avait bien supporté le 914 intraveineux. Il faudra donc s'abstenir aussi du traitement bismuthé, quand le myocarde paraît trop atteint.

Les arsénobenzènes sont à déconseiller encore davantage dans ces

cas : la *voie veineuse* paraissant à Josué et à Laubry plus dangereuse à cette période, surtout pour les arsénobenzènes, parfois même aussi pour le mercure. Chez les malades moins atteints, on pourrait essayer cependant, après préparation, les arsénobenzènes, par voie sous-cutanée ou intra-veineuse, mais à doses très faibles, en n'augmentant que de 5 en 5 centigrammes, et n'atteignant guère que 0,30 à 0,45 ; ces doses faibles, si elles sont tolérées, seront cependant suffisantes pour atténuer les lésions.

La marche à suivre sera donc : début par bismuth ou mercure intramusculaire ; ultérieurement, et s'il y a lieu, arsénobenzènes à doses faibles surtout au début. *Surveillance des malades :* elle sera très sévère, pour dépister et traiter la moindre défaillance myocardique : le *pouls* sera soigneusement pris tous les jours ; l'arythmie matinale (variabilité de la fréquence du pouls le matin) serait importante pour Leredde ; on surveillera surtout : l'apparition d'extrasystoles, de l'arythmie complète, de l'alternance ; la *quantité d'urines*, le *volume du foie*, les *bases pulmonaires*, et les *troubles fonctionnels* dont se plaignent les malades seront particulièrement surveillés.

B. — *Dans une période plus tardive, le malade est avant tout un cardiaque*, et c'est comme tel qu'il faudra le soigner, la cause étiologique de l'affection devant être à ce moment négligée. Il est difficile de préciser le début de cette période : la dilatation des cavités droites, et l'absence d'efficacité ou la faible efficacité du traitement toni-cardiaque, compteront parmi les principales contre-indications. En cas de doute, l'essai d'un thérapeutique antisypilitique devra être extrêmement prudente.

3° *En cas d'une insuffisance rénale ou hépatique, ou d'une hypertension excessive*, existant chez des sujets atteints de lésions sypilitiques cardio-vasculaires, le traitement est en général plus aisé à appliquer, *quand le cœur est suffisant*.

Dans ce cas, à moins que les lésions rénales n'entraînent des rétentions importantes (azotémie, œdèmes) ou que les signes d'insuffisance hépatique soient sérieux, le traitement est très possible, comme nous l'avons déjà vu. Mais il faut nous le répétons, se méfier de ces aortiques aux reins lésés (néphro-aortites sypilitiques) dont le cœur donne des signes d'insuffisance.

Quant au choix du médicament, il devra suivre ici aussi les circonstances ; d'une manière générale, le bismuth a paru à Laubry et Bordet un peu plus maniable, du moins le plus souvent, que les arsénobenzènes.

Cependant, M. Pinard a observé, chez un malade atteint d'aortite avec insuffisance rénale une dermatite exfoliatrice, après quelques injections de bismuth.

Ici encore, nous retrouvons donc l'*incompatibilité individuelle*, qui de même que l'*affinité individuelle*, doit intervenir dans le choix des méthodes et du médicament que doit faire le médecin en présence de chaque malade atteint de syphilis cardio-vasculaire.

III. — **Traitement de la syphilis nerveuse**

A. — INDICATIONS GÉNÉRALES.

Si l'on est actuellement d'accord sur la nécessité de traiter avec énergie et persévérance toutes les localisations nerveuses de la syphilis, l'accord est loin d'être fait sur la modalité du traitement.

Tous les auteurs conviennent bien de la nécessité de la longueur du traitement et généralement de l'emploi de plusieurs armes thérapeutiques, qu'il faudra savoir choisir d'après la nature de la lésion qu'on a à traiter, mais aussi suivant chaque sujet (traitement opportuniste (Sicard). Quant à la direction générale du traitement, sera-t-elle particulière à la neuro-syphilis (tel que le manient la plupart des neurologues) ? doit-elle s'inspirer des mêmes principes que le traitement de l'infection syphilitique en général, tout en tenant compte de la fragilité spéciale du tissu malade (comme le pensent de très nombreux syphiligraphes) ? C'est ce que nous allons étudier.

Mais, pour cette étude, il est nécessaire de distinguer deux groupes de faits :

A. *Neuro-syphilis aiguë à marche rapide.*

Dans ce cas l'urgence du traitement est telle qu'il faut employer les traitements d'attaque les plus intensifs, et même si possible associer l'activité de plusieurs traitements : arsenical et bismuthique, traitement arsenical-mercuriel et ioduré (traitement triple d'Hudelo).

C'est le cas de certaines méningites ou méningo-myélites aiguës, etc., sur lesquelles nous n'insisterons pas.

B. — *Neuro-syphilis chronique.*

Ce sont surtout ces cas qui prêtent à la discussion du traitement ; ce sont surtout ceux que nous aurons en vue.

La plupart des auteurs sont partisans (comme du reste dans le traitement de la syphilis en général) du traitement plurimédicamenteux (As, Hg, Bi) non seulement à cause de la durée des traitements mais

parce que chaque sujet réagit avec une électivité particulière à l'un d'entre eux, électivité dont il faudra tenir compte.

Mais, comme il n'y a pas, chez ces malades, urgence à juguler l'infection, à quelques jours près, et que les plus grandes précautions doivent être prises au début surtout pour éviter les désordres que peut déterminer la réaction congestive locale (r. d'Herxheimer), il y aura intérêt à s'adresser d'abord à un médicament d'action lente et peu brutale, comme le mercure, ou encore au bismuth, et administrer par la suite des arsénobenzènes. Aussi les séries d'arsenic, de bismuth, de mercure alterneront, presque sans interruption au début, en insistant sur les séries les plus actives (arsenic ou bismuth) tant que persistent des signes cliniques ou biologiques ; plus tard elles seront plus espacées.

B. MISE EN ŒUVRE DU TRAITEMENT.

Mais sous quelle forme et quelle méthode faut-il donner chacun de ces médicaments ?

a) *Le mercure* doit être employé à doses fortes (1,5 à 2 centigr. de Hg par jour) et prolongées (séries de 2 mois environ). Aussi les sels insolubles seront-ils plus pratiques que les sels solubles (cyanure intra-veineuse ou biiodure intra-musculaire) qu'il est pratiquement impossible d'administrer en séries assez longues. On pratiquera au contraire facilement 8 à 10 injections d'huile grise (0,08 de Hg) ou de calomel (0,06 à 0,10) à raison d'une par semaine.

L'écueil est qu'un traitement mercuriel intensif est plus ou moins vite mal toléré, surtout chez les tabétiques et les P. G. qu'il déprime souvent rapidement.

Souvent actif chez les tabétiques, il est parfois inefficace et nuisible chez eux (Babinski, Souques) ; indiqué chez les tabétiques au début, mais plus nuisible qu'utile chez les tabétiques avancés, chez les scléreux médullaires (hémiplegiques, paraplégiques) et chez les P. G., d'après Sicard.

b) *Les arsénobenzènes*, qu'on considérait au début comme contre-indiqués dans la syphilis nerveuse, constituent d'après la plupart des auteurs actuels, l'arme la plus efficace, qui doit être employée avec persévérance, en procédant, surtout au début, avec la plus grande prudence.

Les deux principales méthodes d'administration des arsénobenzènes s'affrontent avec une vigueur particulière à propos de la neuro-syphilis :

1) *La méthode de Sicard* (petites doses fractionnées et rapprochées,

longtemps prolongées) a comme partisans un grand nombre de neurologues, qui l'emploient en raison de son efficacité, due à la prolongation très grande des séries, et à son innocuité relative. Elle consiste à injecter, sous la peau ou dans les muscles de préférence, 0,15 de 914, d'abord puis 0,30, tous les deux jours ; ou bien tous les deux jours une injection sous-cutanée de 0,15 en même temps qu'une intra-veineuse de 0,15, ou quelque autre variante, suivant les nécessités ; l'important est d'arriver à 0,90 par semaine, et de faire durer la série, jusqu'à 7 à 8 gr. en 2 mois environ. On fera une série semblable tous les quatre mois.

2) *La méthode dite normale* est par contre préconisée avec force dans la neuro-syphilis comme dans la syphilis en général, par de nombreux syphiligraphes, qui ont encore récemment insisté (1) sur la nécessité de cette méthode (Leredde, Milian, M. Pinard, Ravaut, etc....) et quelques neurologues (Tinel).

C'est la méthode des doses massives, *intra-veineuses* qui, seule, peut, dans de nombreux cas, amener la rétrocession des symptômes et enrayer la marche de l'infection ; seulement, en raison des réactions fréquentes, il faudra progresser avec la plus grande lenteur surtout au début (c'est au moment des petites et moyennes doses que se produisent les accidents redoutables (Leredde) : le début sera de 0,10 de 914, et la progression sera de 0,10, à moins d'une réaction notable, qui doit engager à répéter simplement la même dose. On cherchera aussi à atteindre les doses les plus fortes que les malades puissent supporter (Tinel), si possible 0,75, 0,90, et même 1,05 à 1,20 de 914 mais ce n'est pas toujours possible. Les séries seront longues (presque indéfinies chez certains tabétiques ou P. G., dit Tinel) et suivies de traitements de soutien ou d'une autre série après un repos assez court.

Quant aux doses fractionnées, elles ne seraient pas aussi actives, pour ces auteurs, et par ailleurs aussi dangereuses, même sous-cutanées, elle seraient tout-à-fait indésirables.

3) Certains auteurs conseillent d'abord la méthode sous-cutanée fractionnée, pour acclimater le malade, puis la méthode des doses normales intraveineuses, si possible (Lacapère, Emery).

c) *Le Bismuth* sera toujours essayé dans la neuro-syphilis : toujours bien supporté, ne déterminant que des réactions de début modérées, il fait souvent preuve d'une activité particulière. On s'adressa à des sels insolubles (Quinby, hydroxydes, etc....) qu'on injectera d'abord

(1) Soc. Dermatol., 1923.

deux fois par semaine au minimum, et plus tard une seule fois. (Séries de 15 à 20 piqûres).

La durée du traitement sera très grande, longtemps après disparition des signes fonctionnels, et physiques susceptibles de régression, et du retour à l'état normal du liquide céphalo-rachidien et du sang. On ne saurait en effet, assimiler, pour la durée, le traitement de la neuro-syphilis à celui d'une syphilis au début : les *reprises* (parfois plus graves) sont fréquentes et obligent, dans le tabes en particulier, à un traitement extrêmement prolongé, avec des intervalles de 2 à 3 mois à peine.

OBSERVATIONS

I. — Syphilis primaires à la période pré-humérale

Obs. 1. — Fl. 40 ans. Chancre induré du frein, depuis 10 jours; verge en battant de cloche; nombreux tréponèmes. Hecht et B. W. encœce négatifs. Traitement: colmuthol intramusculaire. Disparition des tréponèmes le 3^e jour; cicatrisation le 12^e jour. Pas d'accidents secondaires. B. W. et Hechts hebdomadaires (1); tous négatifs. Un mois après le traitement, par d'accidents; B. W. négatif.

Obs. 2. — K. 28 ans, chancre induré du sillon balano-préputial, depuis 13 jours; B. W. et H négatifs. Colmuthol. Disparition des tréponèmes le 3^e jour; cicatrisation le 10^e jour (4 piqûres à 0,03). Pas d'accidents secondaires; B. W. reste toujours négatif. Après 15 piqûres, repos de 3 semaines; B. W. négatif; 2^e série de bismuth; un mois après, B. W. négatif. Le malade est mis au traitement mercuriel.

Obs. 3. — R. 35 ans; chancre du gland, depuis 8 jours. Colmuthol. Cicatrisation le 8^e jour. B. W. négatif pendant toute la série; pas d'accidents secondaires; un mois après la fin de la série, B. W. négatif; le malade continue son traitement.

Obs. 4. — Chancre du fourreau, depuis 4 jours, fourmillant de tréponèmes; Quinby (3cc 2 fois par semaine); les tréponèmes disparaissent le 4^e jour; le chancre cicatrisé le 11^e jour. Le B. W. négatif pendant toute la série l'est encore deux mois après.

Obs. 5. — J. L., 19 ans. Chancre induré du frein, depuis 5 jours. Curalés 2 fois par semaine; cicatrisation le 9^e jour; le B. W. reste négatif, mais le malade ne reste qu'un mois en traitement, et n'a pas été revu.

(1) Les réactions de B. W. type et de Hecht ont été pratiquées toutes les semaines.

Obs. 6. — Ch. K., 27 ans. Chancre du fourreau, depuis 20 jours, et B. W. et H., encore négatifs ; Quinby trois fois par semaine ; cicatrisation le 12^e jour. Courbe sérologique hebdomadaire H_8 , H_6 , H_4 , H_8 , puis H_8 ; permanent. Un mois après la fin de la série : H_8 . 2^e série.

Obs. 7. — L. R., 26 ans. Chancre induré du gland, depuis 12 jours, B. W. négatif. Sigmuth intraveineux, 2 cc. tous les 2 jours, le traitement ne put être continué que pendant 4 semaines (12 piqûres) puis le malade abandonna ; le B. W. resta négatif, et l'était encore un mois après ; aucun accident ; aussi le malade ne veut pas se soigner ; pas d'accident pendant 3 mois. Mais à ce moment, apparition de plaques muqueuses buccales papules palmaires et plantaires ; B. W. = H_0 .

II. — Syphilis Primaires au début de la période sérologique

Obs. 8. — B., 34 ans. Chancre du menton ; tréponèmes ; B. W. = H_6 ; Hecht = H_4 . Colmuthol ; le chancre volumineux est vite affaissé et détergé (4^e jour), cicatrisé le 10^e jour. Adénopathie tenace. Courbe sérologique : B. W. : H_6 , H_2 , H_4 , H_4 , H_8 , H_8 , H_8 ; Hecht : H_4 , H_0 , H_2 , H_4 , H_6 , H_8 , H_8 . Le malade revu un mois après n'a pas d'accidents secondaires, B. W. négatif. Le traitement est poursuivi.

Obs. 9. — M., 30. Chancre du gland, depuis 18 jours ; B. W. : H_8 . Colmuthol. Courbe sérologique : H_8 , H_6 , H_4 , H_6 , H_3 , H_8 , H_8 , H_8 . Repos d'un mois. B. W. négatif pas d'accidents ; 2^e série. Repos un mois : B. W. négatif.

III. — Syphilis Primaires à la période sérologique

Obs. 10. — P. R., 27 ans. Chancre double du gland, apparu l'un il y a 20 jours (sillon balanique) l'autre ulcéreux il y a 15 jours (méat). Pas de roséole ; anémie, fièvre. B. W. positif. Colmuthol ; réaction fébrile à 39.2 après la 1^{re} piqûre ; le 9^e jour, le chancre ulcéreux est comblé, le 12^e, cicatrisé. Courbe sérologique : H_0 , H_0 , H_0 , H_2 , H_4 , H_8 , H_8 , H_8 . Repos de 2 mois : Pas de roséole ; B. W. négatif ; 2^e série. Repos de 4 mois ; B. W. toujours négatif (10 mois après le début du traitement).

Obs. 11. — D., 25 ans. Chancre du frein, depuis 3 semaines. Pas de roséole ; B. W. positif. Colmuthol. Cicatrisation le 15^e jour. Courbe sérologique : H_0 , H_0 , H_4 , H_6 , H_8 , H_8 , H_8 .

Obs. 12. — R. Mad., 27 ans. Chancre érosif de la vulve bilatéral (12 jours ?) Tréponèmes. Pas de roséole. B. W. positif. Colmuthol. Cicatrisation le 3^e jour. Séro-réaction : H₀, H₀, H₄, H₆, H₈, H₈.

Obs. 13. — P. D., 32 ans. Chancre érosif du gland, depuis 25 jours. Pas de roséole. B. W. positif. Colmuthol. Cicatrisation le 5^e jour. Séro-réaction : H₀, H₀, H₀, H₂, H₄, H₆, H₈, H₈. Un mois de repos. 2^e série. B. W. négatif. Un mois de repos ; mis à l'huile grise.

Obs. 14. — J. D., 19 ans. Chancre érosif vulvaire, depuis x jours (?). Pas de roséole. B. W. positif. Colmuthol. Cicatrisation le 8^e jour. Séro-réaction : H₀, H₀, H₂, H₂, H₆, H₈, H₈. Un mois et demi après la fin du traitement, pas d'accidents. B. W. négatif. Nouvelle série.

Obs. 15. — C. Rat., 40 ans. Chancre du fourreau, depuis 25 jours, B. W. positif. Séro réaction : H₀, H₀, H₂, H₆, H₄, H₈, H₈.

Obs. 16. — B. Cam., 32 ans. Chancres multiples du sillon balanique, au nombre de 3, depuis 15 jours ; œdème énorme, pas de roséole ; paludisme récent. Colmuthol intraveineux. Cicatrisation le 9^e jour ; action considérable sur l'œdème et les ganglions. Le malade part le 25^e jour : B. W. : H₆.

Obs. 17. — B. Maur., 19 ans. Chancre ulcéreux profond du sillon balanique, très creux, diphtéroïde ; œdème considérable. Colmuthol intraveineux. Cicatrisation le 12^e jour. Le malade quitte l'hôpital ; B. W. positif. Pas revu.

Obs. 18. — A. C. B. 24 ans. Large chancre de la base du fourreau depuis 25 jours, B. W. positif. Colmuthol intraveineux, Cicatrisation le 12^e jour. Le malade quitte l'hôpital. B. W. H₆.

IV. — Syphilis secondaires

Obs. 19. — F. R. 23 ans. Eruption généralisée profuse de papules et papulosquames, syphilides érosives du gland et des bourses, plaques buccales, depuis 3 semaines. Colmuthol. Disparition des accidents érosifs le 8^e jour, des papules le 18^e jour. Sérologie : H₀, H₀, H₀, H₂, H₆, H₈, H₈.

Obs. 20. — V. Cécile, 22 ans. Eruption généralisée de papules, subictère et albuminurie (0,50 à 1 gr.) ayant persisté malgré 20 injections de cyanure. Mauvais état général. Asthénie. Colmuthol. L'ictère disparaît, l'albumine n'existe qu'à l'état de traces, guérison des papules. Courbe sérologique : H₀, H₀, H₀, H₄, H₈, H₆, H₈, H₈.

Obs. 21. — L. Marcelle, 21 ans. Roséole, plaques buccales, céphalée. Cicatrisation le 6^e jour ; la malade sort le 15^e jour ; B. W. positif. Pas revue.

Obs. 22. — N. V. 45 ans. Plaques muqueuses vulvaires très étendues, érosives, depuis 20 jours. Cicatrisation le 10^e jour. Courbe sérologique H₀, H₀, H₀, H₄, H₀, H₈, H₈.

Obs. 23. — O. L. 43 ans. Eruption généralisée de papules, plaques buccales ; malade fatigué, subictérique, grand éthylique. Colmuthol. Cicatrisation de plaques le 6^e jour ; les papules disparaissent le 15^e jour. Courbe sérologique : H₀, H₀, H₀, H₄, H₈, H₄, H₈. Mais le 35^e jour une *stomatite* importante (forme ulcéreuse localisée) se déclare ; la t° est à 39° ; albuminurie 0,50 : tous ces accidents disparaissent en 3 jours. Le malade, cliniquement guéri, du reste est mis au 914 intraveineux, qui détermina à chaque injection de violentes réactions fibriles.

Obs. 24. — R. 29 ans. Roséole ; plaques muqueuses et vulvaires. Traitement : Deux fois par semaine : 0,02. Bi-métal intraveineux, 0,03 intramusculaire. Cicatrisation le 7^e jour. B. W. positif pendant 4 semaines ; après 4 semaines — — ++ ; après 5 semaines : B. W. et H. — — — —

Obs. 25. — Ev. M. 28 ans. Enceinte de 6 mois ; enfant vivant. Syphilides papuleuses ; plaques vulvaires érosives. Cicatrisation le 5^e jour. Le B. W. tente une chute (B. W. — — ++ H. — +++) vers la 4^e semaine, puis remonte ; la malade sort après 5 semaines de traitement : B. W. ++++ Pas revue.

Obs. 26. — S. G. Syphilides hypertrophiques de la grande lèvre, depuis 3 mois ; céphalée ; alopécie. Lésions aplaties et guéries le 5^e jour ; mais le B. W. reste — +++ après 0,97 de Bi-métal et 2 mois de traitement ; il est resté ++++ après 1 gr. 05 de 914. A ce moment, la malade sort et n'est pas revue.

Obs. 27. — A. Ch. 54 ans. Eruption extrêmement floride de syphilides papuleuses, papulosquamenses, ulcéreuses ; érosives sur les bourses et le gland. Anémie considérable ; fièvre légère, mauvais état général : bouche en mauvais état. Cicatrisation des érosions le 6^e jour. Les éléments ulcéreux se comblent vite (9^e jour) mais les papules s'effacent beaucoup plus lentement. Après 40 jours de traitement (0,60 bi-métal) lésions cicatrisées, bon état général ; mais B. W. reste ++++.

Obs. 28. — N. 40 ans. Syphilides papuleuses généralisées ; plaques muqueuses du gland. Disparition assez lente des lésions érosives (10 jours) ; très lente des papules. Après 2 mois de traitement (1 gr. de bi-métal) le B. W. reste ++++.

Obs. 29. — D. 30 ans. Syphilides papulo-hypertrophiques périanales depuis plusieurs mois. Aplatissement dès le 3^e jour : guérison le 5^e. Le B. W. commençait à baisser le 20^e jour (— + + +), mais la malade sort et n'est pas revue.

Obs. 30. — G. Louis, 20 ans. Chancre de l'index ; roséole. Cicatrisation le 12^e jour. Arrêt du traitement bismuthique le 15^e jour pour stomatite. B. W. + + + +.

Obs. 31. — D. 22 ans. Eruption de syphilides muqueuses de papules spécifiques, très abondantes, presque confluentes par places ; éléments papulo-squameux ; iritis œil droit ; céphalée, insomnie. Colmuthol intraveineux (0,02 puis 0, 04 trois fois par semaine). Céphalée disparue le 2^e jour (1^{re} piqûre) ; papules disparues le 15^e jour. Le malade sort le 15^e jour ; B. W. + + + +. Pas revu.

Obs. 32. — R. S. 32 ans. Roséole et papules ; plaques érosives de la bouche. Quinio-bismuth. Cicatrisation en 7 jours. Courbe sérologique : H₀, H₀, H₀, H₂, H₄, H₈, H₈ H₈. Un mois 1/2 de repos. 2^e série.

Obs. 33. — S. R. 62 ans. Eruption confluyente d'éléments papulo-croûteux et varioliformes ; mauvais état général ; albuminurie légère. Quinby. Disparition progressive des lésions en 20 jours. Reprise de poids. Courbe sérologique : H₀, H₀, H₀, H₂, H₆, H₄, H₈, H₈.

Obs. 34. — M. T. 39 ans. Roséole et plaques muqueuses buccales. Curallès. Cicatrisation le 10^e jour. Séro-réaction : H_c, H₄₀ H₀ ; le malade abandonne tout traitement.

Obs. 35. — U. M. 32 ans. Plaques muqueuses vulvaires ; roséole ; Colmuthol. Cicatrisation le 6 jour ; séro-réaction : H₀, H₀, H₀, H₀, H₄, H₈, H₈. Un mois de repos. BW négatif, 2^e série. B. W négatif.

Obs. 36. — T. M. 30 ans. Roséole et papules ; Colmuthol. Disparition lente des papules ; (25 jours). Le B. W. reste positif pendant toute la série (durée : deux mois).

Obs. 37. — L. L. 26 ans. Double chancre induré de la lèvre supérieure. Adénopathie bilatérale énorme. Roséole, céphalée ; Colmuthol. Amélioration rapide de l'état général, de l'infiltration ; cicatrisation le 6^e jour ; l'induration persiste longtemps. Sort au bout d'un mois. B. W + + + +.

Obs. 38. — A. A. 18 ans. Syphilides érosives des bourses ; papules syphilitiques. Cicatrisation le 8^e jour. Le malade sort ; B W + + + +.

Obs. 39. — A. b. A. 25 ans. Eruption très abondante papulo-croûteuse, papuleuse, papulo érosive sur le fourreau et le scrotum (très larges ulcérations) ; syphilides hypertrophiques péri-anales. Cicatrisation complète de toutes ces lésions le 15^e jour. Le malade sort. B. W. ++++ —

Obs. 40. — R. M. Syphilides vulvaires et péri-anales. Papules syphilitiques. Colmuthol intraveineux ; cicatrisation rapide des lésions muqueuses ; disparition lente des papules. Le B. W. reste positif au bout de deux mois de traitement.

Obs. 41. — P. R. 40 ans. Plaques muqueuses linguales ; Quinby ; cicatrisation rapide. Le malade sort le 15^e jour.

V. — Syphilis tertiaires

Obs. 42. — B. 42 ans. Syphilides circonscrites périnasales et thoraciques, groupées en arcs de cercle, depuis un an. Aplatissement le 3^e jour ; disparition complète le 8^e jour. B. W... au bout d'un mois et demi : — — — —

Obs. 43. — Aug. 57 ans. Ulcération très étendue, occupant la majeure partie de la joue gauche ; apparue il y a 3 ans ; traitée sans succès par l'iode ; B. W. ++++, syphilis il y a 30 ans. Action extrêmement rapide ; cicatrisation complète en 23 jours. Le malade sort guéri ; B. W. ++++

Obs. 44. — B. J. 54 ans. Nombreux éléments ulcéreux siégeant sur les 2 membres inférieurs profonds, d'aspect rupiacé par place ; mauvais état général, éthylisme. Traitement bien supporté ; cicatrisation très rapide des lésions, complète le 15^e jour. Sort guéri ; B. W. ++++.

Obs. 45. — A. M. 52 ans. Syphilides papulo-squameuses circonscrites de la fesse, B. W. positif. Aplatis le 8^e jour. Courbe sérologique H₀, H₀, H₀, H₀, H₄, H₈, H₈.

Obs. 46. — T. R. 50 ans. Gomme ulcérée de la jambe. Cicatrisation en 12 jours. Sort au bout d'un mois. B. W. positif.

VI. — Syphilis viscérales et nerveuses

Obs. 47. — J. D. 49 ans. Vient consulter pour une sensation de pesanteur dans la région épigastrique, avec amaigrissement léger ; pesanteur après les repas. A l'examen, tuméfaction arrondie, ferme, assez bien limitée de la ré-

gion épigastrique, débordant à droite de la ligne médiane, légèrement sensible à la pression. Pas d'ictère, pas d'ascite. Leucoplasie. Chancre il y a 25 ans. B. W. — — — +, Hecht — — ++ ; Quinby, 2 injections par semaine. La tuméfaction s'affaïsse dès les premières piqûres et est complètement disparue en fin de série. B. W. — — — +.

Obs. 48. — S. T. 22 ans. Chancre syphilitique il y a un an ; traité par quelques injections de novarséno-benzol. Albuminurie apparue il y a 3 mois. Actuellement 2,50 d'albumine ; pâleur, céphalée ; B. W. + + + +. Quinby ; après la première injection, l'albumine monte à 3 gr. Dans la suite elle s'abaisse peu à peu ; en fin de traitement, traces d'albumine B. W. — — ++.

Obs. 50. — Mme B. D. 50 ans. Se plaint de douleurs retrosternale apparaissant à la marche, irradiant à gauche ; à l'auscultation 2^e bruit très dur ; tension 22/13 au Pachon ; B. W. — — ++. Quinby. Soulagement dès les premières piqûres ; les crises, fréquentes, ont à peu près disparu. La malade est remise deux mois après à une nouvelle série.

Obs. 51. — D. L. 54 ans. Mal perforant plantaire de l'orteil droit ; signes de tabes ; malade amaigri mais vigoureux ; B. W. du sang — — — + ; Ponction lombaire ; Lymphocytose (120 éléments). Albumine, 0,30, B. W. — — ++ Colmuthol. Le mal perforant cicatrise en 1 mois 1/2 ; la ponction lombaire montre après traitement : Lymphocytes, 10, B. W. — — — +.

Obs. 52. — R. D. 42 ans. Tabes ; crises douloureuses en ceinture depuis 3 mois ; Ponction lombaire : Lymphocytose : 110 éléments, albumine, 0,40 ; B. W. — + + +. A la 4^e piqûre diminution, puis disparition des crises.

VII. — Arséno-récidivants

Obs. 53. — G. 32 ans, petite taille, 52 kilogs, chancre induré double de la verge en octobre 1920 ; pas d'accidents secondaires ; B W = — + + +.

En novembre et décembre première série de novars intraveineux (doses : 0.60 (dose totale 4 gr. 30).

En janvier 1921, B. W. = + + + +. Deuxième série de novars (doses : 0.60 ; dose totale 4 gr. 60). Vingt jours après se montrèrent des *plaques muqueuses buccales*.

En avril et mai, troisième série de novars (4 gr. 80) ; en août B. W. = + + + + ; 4^e série de novars (4 gr. 60) ; en novembre B. W. = + + + +. 5^e série de novars. (4 gr. 80 avec doses 0.75). En février 1922, B. W. = + + + + ; 6^e série de novars. (5 grammes avec 3 fois 0.90). En mai 1922 B. W. = + + + + ; 7^e série de novars (5 gr. 60 avec 5 fois 0.75).

Vingt jours après, *apparition de deux plaques érosives linguales* contenant des tréponèmes mobiles B. W. = ++++.

Le traitement au Quinby est institué, 1 ampoule de 3^{cc} 2 fois par semaine (0.30) ; dès la 2^e piqûre les plaques disparaissent, la série est de 20 injections ; quinze jours plus tard B. W. = ---+.

Le malade est revu un mois plus tard ; pas d'accidents ; 2^e série de Quinby (15 injections).

Un mois après pas d'accidents B. W. = ----.

Une 3^e série. Le malade a été revu et depuis 8 mois ne présente aucune récidive ; le B. W. reste négatif.

Obs. 54. — R. P. 26 ans, 23 janvier 1922, chancre induré au prépuce, roséole B. W. = ++++. Première série de novarsénobenzol intraveineux : 15, 30, 45, 60, 60, 75, 75, 90.

Un mois de repos ; à ce moment ; B. W. = ----. Deuxième série de novars. (5 gr. 20) Un mois après B. W. = ----. Malgré cela, douze jours plus tard apparaît sur le dos de la langue *une plaque muqueuse hypertrophique*, dans laquelle on retrouve des tréponèmes (le malade est très fumeur) ; B. W. à ce moment ---- +.

Une troisième série de novars, régulièrement suivie jusqu'à une dose totale de 5 gr. 40, ne détermine qu'une lente cicatrisation de la lésion.

Un mois sans traitement ; à ce moment réapparition d'une plaque hypertrophique analogue à la première. (Le malade fume toujours), 4^e série de novars (5 gr. 20), guérison lente.

Le malade s'absente deux mois ; à cette date on constate encore deux plaques muqueuses hypertrophiques : B. W. = ++++.

Le traitement bismuthique institué n'est pas continué, le malade l'ayant refusé après une injection douloureuse.

Une 5^e série de novars. est administrée (5 gr. 30) les lésions cèdent lentement, *mais un mois après, toute une série de plaques muqueuses apparaissent sur la langue* (à la pointe et à la base, sur la lèvre, avec tréponèmes et B. W. = ++++.

Le traitement bismuthique, enfin accepté (Quinby, 2 injections de 0.30 par semaine) amène une guérison extrêmement rapide : à la 2^e piqûre) ; 16 piqûres en tout.

Un mois après la fin de série, pas de récidive, B. W. = ----. Nouvelle série de Quinby, pas de récidive *par la suite* depuis 6 mois.

Obs. 55. — Al. V., 26 ans, 27 février 1922. Chancre induré du sillon balanopréputial, adénopathie inguinale depuis un mois ; B. W. = ++++. Traitement par novarsénol intraveineux, régulièrement suivi : 15, 30, 45, 60, 60, 60, 75, 75, 75 = 4 gr. 95. Le malade est revu trois semaines après, porteur de plaques muqueuses amygdaliennes ; B. W. = ++++. Remis au

novars. le malade présente après 0.15 une crise nitritoïde assez intense ; il n'est pas revu d'un mois.

A ce moment, il est porteur de deux plaques muqueuses amygdaliennes et d'une plaque érosive linguale : B. W. = + + + +.

Traitement bismuthé (colmuthol intramusculaire 2 fois par semaine 0.02, puis 0.05 par injection). A la troisième piqûre les plaques muqueuses ont disparu (après 0.05 de bi-métal) la série est continuée jusqu'à 15 injections. Le malade s'absente deux mois. Pas d'accidents ; B. W. = — — — — à ce moment, deuxième série de colmuthol, le malade revu trois mois après n'a pas de récidives ; B. W. = — — — —.

VIII. — Arséno-Résistants

Obs. 56. — B. Emilienne, 19 ans. — Syphilis secondaire, roséole et sypphilides buccales, quelques papules sur les avant-bras, 15 janvier. B. W. = + + + +.

A partir du 15 janvier, la malade reçoit une injection intraveineuse bi-hebdomadaire, d'abord, puis hebdomadaire de novarsénobenzol aux doses suivantes : 15-30-45-60-60-60-75 centigrammes ; sous l'influence de ces injections aucune amélioration n'est observée et même, alors que la malade recevait les deux dernières piqûres, les lésions buccales marquaient une *tendance nette à l'extension*.

En effet, le 25 février en plein traitement, et après 3 gr. 45 de novarsénobenzol on constate sur les deux avant bras de nombreuses papules syphilitiques, caractéristiques, et dans la cavité-buccale de nombreuses plaques muqueuses à tendances ulcéreuses siégeant sur les lèvres, la langue et la face interne des joues, B.W = + + + +.

Le 26 février la malade est mise au traitement bismuthique ; injections intramusculaire tri-hebdomadaire de colmuthol (colloïdal) à la dose de 0,02 bi métal par injection. La malade, très rapidement améliorée par les deux premières injections, ne suit qu'un traitement très irrégulier et véritablement infime ; ce traitement, qui consiste en moyenne en une seule injection de deux centigrammes de bismuth métal par semaine, entraîne cependant une disparition totale et rapide des lésions.

La dose totale de la série fut seulement de 0,28 centigrammes de bi-métal, en 14 injections réparties sur un espace de trois mois !!

En dépit de la faiblesse de ce traitement, la malade, en fin de série (25 avril) ne présente plus aucun accident ; W = — — — —.

Revue deux mois après (25 juin) aucun accident ; W = — — — —.

Obs. 57. — R. Maurice, 28 ans. Le 20 mai 1923 : double chancre induré de sillon balano préputial ; le chancre du côté droit est apparu il y a 18 jours ; le gauche date seulement de 8 jours.

Adénopathie inguinale bilatérale ; pas d'accidents secondaires. Nombreux spirochètes à l'ultra dans les deux accidents primitifs $W = ++++$.

Le 20 mai ; le malade est mis au novarsénobenzol, et reçoit régulièrement ; 15-30-45-60-75 centigrammes. Le 14 juin, 8 jours après cette dernière injection, le chancre apparu le premier est à peu près disparu, mais le deuxième ne présente aucune tendance à la cicatrisation ; de plus, de nombreux éléments papuleux et papulo-squameux sont apparus sur les deux cuisses du malade. $W. = ++++$.

Le 14 juin, le malade est mis au bismuth intramusculaire (colmuthol) au rythme de deux injections par semaine, (0,03, 0,03, 0,05, 0,05 0,05, etc.....).

Dès la deuxième piqûre, 6 jours après le début de la série ; l'accident de la verge est cicatrisé ; après la 4^e piqûre ; les papules s'affaissent et le malade continue sa série, sans aucun autre accident.

Obs. 58. — M. B. A., âgé de 23 ans. Chancre induré du prépuce, en voie de cicatrisation datant d'un mois ; adénopathie inguinale — papules syphilitiques disséminées sur le corps ; iritis bilatérale très douloureuse.

Le 3 avril, mis au novarsénobenzol ; le traitement irrégulièrement suivi au début, fut ensuite régulier : (30-30-45-60) ; la semaine suivante, aucune amélioration n'étant survenue, l'iritis persistant, très pénible, le malade est mis au bismuth (colmuthol).

Dès la 1^{re} injection le malade se déclare amélioré ; l'œil droit devient rapidement indolore, puis l'œil gauche et les papules disparaissent. Le malade demande à continuer son traitement le soir, et n'a pas été revu.

Obs. 59. — C. Jean, 30 ans. Chancre induré de la verge : roséole ; papules disséminées ; $W. = ++++$.

Le 15 mai, première série de novarsénobenzol intra-veineux ; régulièrement suivie : 30-45-60-75-90-90-90 ; mais à ce moment (7^e injection et 4 gr. 65 de novar) le malade présente une *rééidive de chancre* in situ avec volumineux œdème, éruption extrêmement abondante de nouvelles papules particulièrement sur le front et les bras ; *iritis* de l'œil droit ; *douleurs osseuses* intenses au niveau du tibia. Devant cette arséno-résistance caractéristique, le malade est mis au bismuth (colmuthol) intramusculaire, 2 injections par semaine d'abord, 0,02, puis 0,03, ensuite 0,05 de bi-métal par injection.

L'amélioration se montre tout de suite après la première piqûre ; la guérison des lésions est complète après la 4^e piqûre, c'est-à-dire le 12^e jour (le malade ayant reçu 0,10 de bi-métal).

Le malade se plaignant de douleurs aux points d'injections ne reçoit que 12 piqûres, et reste un mois sans traitement sans présenter du reste d'accidents. Le B. W. ne peut être fait.

Ensuite : série de novarsénobenzol intraveineux (15-30-45-60-75-90-90-90 = 4,95) repos un mois. Un mois plus tard, après la fin de cette série, apparaît

une lésion ulcéreuse de l'amygdale gauche, puis une éruption de papules syphilitiques typiques sur les bras B. W. = ++++.

Le malade, se refusant à recevoir des injections intramusculaires, est mis au novarsénobenzol intraveineux. Quinze jours après la fin de la série, éruption de papules, de syphilides érosives du gland. Tout disparaît à la 2^e injection de Quinby.

Obs. 60. — S. âgé de 34 ans. En avril 1920, chancre induré de la verge : roséole : B. W. = ++++.

A cette date série de novarsénobenzol intraveineux (4 gr. 50) suivie de deux piqûres d'huile grise, guérison des lésions. Puis après un mois de repos de deuxième série de novars. (5 gr.) suivies de 6 piqûres d'huile grise. En fin de série, B. W. = — — — —.

Un an plus tard, avril 1921 (B. W. = — +++ ; pas d'accidents cliniques ; 3^e série de novars. (5 gr.). En octobre 1921 W = — — — — 4^e série de novars. (4 gr. 80). En décembre 1921 W. = — — ++.

En raison de la subpositivité de la réaction du Wassermann, le malade commence une 5^e série de novars. : 30-45-60-75-75-75-90 (soit 5 gr. 25). 15 jours après la deuxième piqûre, apparaissent sur le voile du palais et sur la lèvre inférieure des plaques érosives où l'on retrouve des tréponèmes ; le B. W. = ++++. Le novar. est continué à la dose de 0,90 par semaine ; malgré cela la semaine suivante se montre une phlébite de la veine saphène de la cuisse droite, indice de l'activité persistante de la syphilis.

Le malade reçoit ainsi comme suite à sa 2^e série cinq injections de 0,90 malgré lesquelles les plaques muqueuses du voile du palais persistent. Le malade s'absente trois semaines, pendant ce temps de nouvelles plaques muqueuses sont apparues dans la cavité buccale (B. W. = — +++).

Le malade est mis au Quinby ; à la 2^e injection toutes les plaques se cicatrisent, le malade continue sa série sans qu'aucun accident ne réapparaisse. En fin de série : B. W. = — — — —. Après 3 semaines de Quinby ; pas d'accidents. La réaction de Bordet-Wassermann, trois mois après = — — — — ;

Le malade revu, à plusieurs reprises, depuis un an n'a plus présenté d'accidents, il continue son traitement par le bismuth.

Obs. 61. — R., âgé de 28 ans. En novembre 1921, chancre induré du gland, pas d'accidents secondaires visibles au moment de l'examen ; B. W. = ++++.

A cette date, première série de novars. intraveineuse dose totale : 5 gr. 40 ; un mois après deuxième série de novars. 5 gr. 20, ...

En mai 1922, troisième série de novars., après la 1^{re} injection (0,15) apparaît sur la face interne du tibia gauche une nodosité du volume d'une amande faisant corps avec l'os, et sur laquelle glissent les téguments douloureux la nuit et à la pression, nodosité caractéristique d'une périostite syphilitique. Le traitement est régulièrement poursuivi, l'amélioration est nulle au début, et après la 3^e injection (0,45) une deuxième nodosité de périostite apparaît à

côté de la première, puis, à partir de la 5^e piqûre l'amélioration apparaît très lente, et en fin de série, après trois injections à 0,90 et une dose totale de 4 gr. 80, les nodosités ne sont pas tout à fait disparues.

Le malade s'absente pendant un mois, il revient avec une *nouvelle nodosité* sur le tibia gauche et des *papules palmaires et plantaires*, d'aspect cuivré caractéristique B. W. = ++++.

On institue le traitement bismuthé (colmutol intramusculaire à la dose de 0,05 au bi-métal, 2 fois par semaine). La guérison des lésions est extrêmement rapide ; la série d'injections assez irrégulièrement suivie dure deux mois et demi. A ce moment aucun accident : B. W. = — — — —.

Nouvelle série de bismuth, un mois après B. W. = — — — — par la suite le malade a été revu ; la guérison se maintient depuis six mois environ.

Obs. 62. — J. P. âgé de 23 ans. En janvier 1920, chancre du fourreau, adénopathie inguinale droite ; B. W. = H 4.

Le 20 février, pas de roséole ; pas de plaques muqueuses, le malade est mis au traitement spécifique (Hôpital St-Louis).

Première série de novarsénobenzol intraveineux : dose maxima 0,90 ; dose totale 4 gr. 80. Peu de traitement (10 injections de cyanure de Hg. pilules de protoiodure jusqu'à l'année suivante).

A ce moment (mars 1921) deuxième série de novars. (4 gr.). En mai 1921, 3^e série de novars. (4 gr. 80).

Un an sans traitement, sans accidents, dit le malade.

En mai 1922 : B. W. = H 6 ; série d'huile grise (6 injections).

Enfin, en septembre 1922, nouvelle série de novars. intraveineux : (30 45-60-60-75-90-90-90 = 5 gr. 40).

A la fin exactement de cette série (fin novembre 1922) apparaissent sur les jambes, les avants bras, puis les oreilles, des éléments *papulo-croûteux* puis le 10 décembre, une induration *cartilagineuse diffuse au prépuce* provoquant un blindage de celui-ci et un phimosis très serré.

Une série d'huile grise (en décembre et janvier) n'améliora guère les lésions.

En janvier une série de novars. intraveineux est instituée ; après la 3^e injection, apparaissent de multiples *plaques muqueuses* aux gencives, lèvres, langue, amygdales : des *papules hypertrophiques* croûteuses au menton et dans la moustache, enfin des *papules érosives* de la base de la verge et du scrotum ; le phimosis est toujours serré, le prépuce cartonné dans sa partie antérieure : B. W. = ++++.

En raison de cette résistance de novarsénobenzol des injections de 606 sont instituées.

Le malade reçoit successivement 10, 20, 30, 40, 40, 50).

Pendant ce traitement les plaques muqueuses disparaissent lentement, mais les *papules résistent*. Le malade demande à sortir et revient quatre jours après avec une *nouvelle plaque muqueuse* labiale.

Le traitement bismuthé est institué (Quinby 2 ampoules par semaine) : guérison très rapide des lésions muqueuses et des papules ; B. W. = — — — — en fin de série le phimosis persiste ; opéré, il ne découvre aucune ulcération. Nouvelle série de Quinby, B. W. = — — — — — aucun accident depuis 4 mois.

IX. — Séro-Réactions Arséno-Résistantes

Obs. 65. — D. Sidonie, 28 ans. Roséole et syphilides secondaires en 1913 ; traitée à St-Louis par piqûres intra-veineuses et cachets, sans que la malade puisse préciser, pas de traitement de 1914 à 1922.

En mars 1922 ; céphalée, lassitude, rien d'anormal à l'examen clinique ; ponction lombaire négative en tous points ; B. W. du sang — — ++. Première série de novars intra-veineux (6 grammes ; 6×0.75) un mois après : B. W. = + + + +.

Deuxième série de novars (6 grs. 20), un mois après : B. W. = + + + +. Mise au Quinby 2 fois 0,30 par semaine = 16 injections ; un mois après B. W. = — — — — ;

Deuxième série de Quinby ; un mois après le B. W. = — — — —.

Obs. 66 : V. d. W ; 30 ans. Roséole et syphilides muqueuses, en octobre 1921 ; B. W. = + + + +. Première série de novars intra-veineux (5 grs. 20 ; $7 \times 0,60$) ; B. W. = — — — +.

Deuxième série (5 grs. 60 ; $8 \times 0,60$) ; B. W. = — — — +.

Troisième série (5 grs. 10 ; 3 fois 0,90) ; B. W. = — — ++.

Quatrième série de novars 6 grs. ; 6 fois 0,75) ; B. W. = + + + +.

Cinquième série de novars 5 grs. 50 ; 4 fois 0,90 ; B. W. = + + + +.

Toutes ces séries de novars étaient séparées par un intervalle d'un mois à un mois et demi.

Malgré elles la séroréaction est redevenue progressivement positive pour demeurer telle après les deux dernières séries. Le malade est mis au Bismuth : 0,30 de Quinby 2 fois par semaine : 15 piqûres B. W. = — — — —.

Deuxième série ; B. W. reste — — — —.

Obs. 67. — H. Auguste, 34 ans. Chancre induré en mai 1916 ; roséole, papules syphilitiques ; B. W. = + + + +. De 1916 à 1922, le malade reçoit six séries de novars intra-veineuses.

Malgré ce traitement : le B. W. resta positif, sauf une seule fois en octobre 1917 (mais le mois suivant il était redevenu positif).

Le traitement par le Quiniobismuth est commencé en octobre 1922 : première série (0,30 de sel 2 fois par semaine) : en janvier 1923 le B. W. = — — — — ; deuxième série ; en mars 1923 ; le B. W. = — — — — ; troisième série ; en mai 1923 le B. W. = — — — —.

Obs 68. — F. H., 35 ans. Chancres indurés en juin 1912 ; B. W. = + + + +. Peu traité au début.

Revu en 1920, pas d'accidents cliniques ; B. W. = — — — —. En raison du peu de traitement antérieur ; le malade est cependant mis au novarséno-benzol intra-veineux. Il reçoit en 1 an et demi six séries de 5 à 6 grammes et dans les deux dernières séries jusqu'à 1 gr. 05 par injection. Malgré cela le B. W. , négatif au début le resta pendant les deux premières séries, devint subpositif, enfin positif malgré les doses croissantes de novars.

Première série de Quinby. Bismuth en décembre 1922 ; un mois après B. W. = — — — —.

Deuxième série le B. W. se maintient — — — —.

Obs. 69. — St-A., 37 ans. Malade vu en mai 1919 : lésions cicatricielles de la cloison nasale ; perforation, les accidents datent du jeune âge, B. W. = + + + +.

De 1919 à 1922, soit pendant 2 ans le malade reçoit neuf séries de novars intra-veineux, dont les deux dernières sont suivies de 7 injections d'huile grise.

Les séries de novars, assez faibles au début (3 grs. à 3 grs. 50) parce que mal supportées atteignent en dernier lieu (4 grs. 50 à 5 grs.) doses maximum (0,60 ou 0,75).

Douze séroréactions furent positives ; une seule (en 1920) fut négative.

En décembre 1922 première série du Quiniobismuth ; 1 mois après le B. W. = — — — + ; Deuxième série ; B. W. = — — — —.

Obs. 70. — S., 31 ans, chancres indurés multiples du sillon balano-préputial le 19 juin 1922.

Premières série de novars intra-veineux (6 grs. 35) ; dans l'intervalle des injections arsenicales, cyanure de mercure à la dose 0,02 par piqûre ; le malade en reçoit 10 centig.

Deuxième série de novars après un repos de 3 semaines (5 grs. 40) + 6 cyanure de 0 gr. 02 centigr. Repos 2 mois et demi ; B. W. = + + + +
H = + + + +.

Quinby 0 gr. 30 2 fois par semaine jusqu'à 14 piqûres, après un mois de repos, le B. W. = — — — —, H = — — — —.

CONCLUSIONS

La thérapeutique antisyphilitique s'est enrichie récemment d'une nouvelle médication des plus actives, constituée par des préparations à base de *bismuth*. Nous sommes donc actuellement en possession de trois « tréponémicides » puissants : le *mercure*, l'*arsenic* et le *bismuth*. Le but de cette étude est d'apprécier l'activité et les inconvénients respectifs de chacun de ces médicaments, ainsi que leurs indications et contre-indications dans le traitement actuel de la syphilis.

L'étude expérimentale de l'activité spirillicide de ces trois médicaments donne déjà des renseignements intéressants : La dose stérilisante est, avec les arsénobenzènes, facilement atteinte, relativement peu élevée et très loin de la dose toxique. Elle doit être, avec le bismuth et le mercure, plus élevée et très rapprochée de la dose toxique.

Mais l'application de ces données à l'homme montre que la dose stérilisante expérimentale n'est pas toujours tolérée ; et sous ce rapport, les arsénobenzènes accentuent encore leurs avantages expérimentaux, puisque la dose stérilisante, qui est de un centigramme d'arsénobenzol par kilogramme, peut être facilement administrée chez l'homme ; au contraire, ni la dose stérilisante du bismuth, ni surtout, celle du mercure, ne peuvent être, il s'en faut de beaucoup, tolérées ; c'est donc à doses fractionnées que devront être employés ces deux derniers médicaments.

C'est cependant l'activité dans la syphilis humaine qui doit constituer le véritable critérium de la valeur des trois médicaments. Cette étude nous a montré que, dans la plupart des cas, si l'on considère l'action sur les lésions syphilitiques, le bismuth atteint presque la puissance de l'arsenic, et paraît très nettement supérieur au mercure ; sur la courbe sérologique, l'arsenic marque sur le bismuth un certain degré de supériorité dans la rapidité d'action, avantage surtout sensible aux pé-

riodes initiales, l'action du mercure sur la sérologie étant au contraire extrêmement lente ou passagère, et de beaucoup inférieure à celle des deux autres médicaments. Mais si, au lieu de la rapidité d'action, on considère la *stabilité* des résultats acquis, tant cliniques que sérologiques, la valeur du bismuth devient égale, et, pour certains, supérieure à celle de l'arsenic, les cas de bismutho-récidives paraissant vraiment exceptionnels. Quant à l'influence sur l'*évolution générale* de la syphilis (stérilisation, prophylaxie des accidents graves tardifs...), très mal connue avec les médicaments utilisés depuis longtemps, on ne saurait, malgré son importance, l'apprécier encore avec la bismuthothérapie.

Malgré la puissance thérapeutique évidente de chacun de ces médicaments, *leur spécificité n'est pas absolue* : on trouve, avec chacun d'eux, des cas de *résistance* thérapeutique (arséno-hydrargyro-bismutho-résistances), qui, bien que rares, ne sont pas exceptionnels, les lésions rebelles à l'un ou à deux des médicaments étant le plus souvent remarquablement sensibles à l'action du troisième.

Il existe d'autre part, avec chaque médicament, des *intolérances* médicamenteuses relatives ou invincibles, qui en contre-indiquent assez souvent l'emploi ; ces intolérances relativement fréquentes et parfois dangereuses avec les arsénobenzènes sont vraiment exceptionnelles avec le *bismuth*, qui nous a paru un médicament doué, en même temps que d'une considérable activité, d'une *innocuité* remarquable.

De ces faits de résistances et récidives d'une part, d'intolérances médicamenteuses d'autre part, se dégage la nécessité de la *pluralité médicamenteuse systématique* dans tout traitement de la syphilis (même si chaque médicament semble se montrer suffisamment actif), et d'une *organisation individuelle* du traitement, basée sur l'observation de chaque malade, et de sa manière de réagir à chaque médicament. Dans ces conditions, on ne saurait donc attacher une grande valeur à une hiérarchie médicamenteuse qui classerait d'abord l'arsenic, puis le bismuth et enfin le mercure (le bismuth étant tout près de l'arsenic), car il s'agit en réalité d'une question d'espèces : il n'y a pas un traitement de la syphilis, mais des traitements de syphilitiques, qui réagiront d'une manière différente à chacun des médicaments.

Il est cependant indispensable de fixer des directives générales qui serviront de base à l'institution de la thérapeutique dans chaque cas.

Dans ce but, nous avons particulièrement insisté sur le *traitement intensif* ou d'*attaque*, qu'on doit chercher à mettre en œuvre tel que nous

l'avons décrit, chaque fois qu'il sera possible. Dans ce cas, le *traitement arsenical* à doses massives et par voie veineuse semble devoir rester encore le médicament d'assaut de choix, surtout aux périodes de début de l'infection ; il doit être suivi et alterné du reste avec le bismuth et le mercure. Le *traitement bismuthique* peut cependant parfaitement réaliser le type du médicament d'assaut, car il ne paraît le céder que par une rapidité d'action un peu moindre au traitement arsenical ; il devra donc être mis en œuvre chaque fois que, pour une raison quelconque, celui-ci ne pourra être appliqué. Quant au *mercure*, il ne doit être employé qu'exceptionnellement comme médicament d'assaut (arséno et bismutho-résistance).

Mais si ce traitement intensif « type » doit être, en principe, employé chaque fois qu'il est possible, on se trouve très souvent en présence de cas dans lesquels la nature des lésions et l'état du malade devront lui faire subir des modifications importantes : c'est le cas des *syphilis viscérales et nerveuses*, en particulier, dont le traitement souvent ardu et prolongé nécessitera l'emploi de chacun des médicaments, suivant leur activité et la façon dont ils sont tolérés dans chaque cas.

Vu le Doyen,
H. ROGER.

Vu, le Président de la thèse,
JEANSELME.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
APPEL.



BIBLIOGRAPHIE

TRAITEMENT DE LA SYPHILIS EN GÉNÉRAL

BROCQ. — Réflexions d'un praticien à propos du traitement de la syphilis. *Presse Médicale*, 1922, 17 mai.

CONGRÈS DE NEUROLOGIE. — Traitement de la syphilis nerveuse. *Revue Neurologique*, 1920, p. 678.

EMERY. — Traitement abortif de la syphilis. Paris 1914 (Vigot).

EMERY. — Le traitement actuel de la syphilis. Paris 1921, (Baillière).

GOUGEROT. — Le traitement de la syphilis en clientèle. Paris. (Maloine).

GOUBEAU. — Triple traitement mixte. *Société Dermatol.*, 1914, p. 130.

HUDELO. — Les divers traitements actuels de la syphilis. *Paris Médical*, 1917, p. 351.

HUDELO. — Direction générale du traitement de la syphilis. *Bull. Médical*, 1922, 4 et 7 octobre.

INTERVIEWS DE L'HOPITAL. — Où en est le traitement de la syphilis. *L'Hôpital*, 1921, avril.

JEANSELME et VERNES. — Le traitement des syphilis, jeunes. *Paris Médical*, 1913, p. 601.

JEANSELME. — Traitement rationnel de la syphilis. *Bulletin Acad. Méd.*, 1916, avril.

JEANSELME. — Conduite générale du traitement de la syphilis. *Hôpital*, 1921, avril.

JOLTRAIN et LÉVY FRAENKEL. — Apparition précoce du B. W. dans le chancre des lèvres. *Soc. Dermatol.*, 1913, p. 362.

LACAPÈRE et LAURENT. — Traitement de la syphilis. Paris 1922 (Masson).

LEREDDE. — Nouvelles études sur le traitement. Paris 1917 et 1921.

LOUSTE. — Traitement de la syphilis chez les néphrétiques, *Journal Méd. Français*, 1922, décembre.

MILIAN. — Trait. abortif de la syphilis par le 606. *Soc. Dermat.*, 1911, p. 202.

MILIAN. — Les principes du traitement de la syphilis. *Journal Méd. Français*, 1923, mars.

QUEYRAT. — Traitement de la syphilis à la période préhumorale. *Congrès de Dermatologie*, 1923.

L. QUEYRAT et M. PINARD. — Comment traiter les syphilitiques pour les guérir. *Soc. Dermat.*, 1920, p. 193.

SICARD (J. D.). — Traitement de la syphilis nerveuse. *Presse Médicale*, 1920, 8 mai.

THIBIERGE. — Période d'Incubation de la syphilis. *Annales de Dermatologie*, 1914, p. 544.

VAQUEZ et LAUBRY. — Traitement des aortites syphilitiques. *Soc. Médicale des Hôp.*, 1912.

Mercure

L. BORY. — Le traitement d'attaque de la syphilis par le Hg. *Ann., Mal. Vén.*, 1917, p. 6.

— Action du traitement mercuriel sur le potentiel syphilitique. *Soc. Méd. Hôp*, 1917, octobre.

— Doses croissantes de Hg dans le traitement d'attaque. *Presse Méd.* 1919, n° 40.

BRÔCO. — Accidents graves par le mercure. *Bulletin Méd.*, 1918, juillet.

CHEINISSE. — Le mercure guérit-il la syphilis? *Presse Méd.*, 1911, 22 avril.

MAUREL. — La stomatite mercurielle. *Gazette des Hôpitaux*, 1920, n° 80.

MILIAN. — Le cyanure de Hg intraveineux. *Ann. Mal. Vén.*, 1920.

— Mercure et bismuth. *Soc. Méd. Hôp.*, n° 32.

TOURAINÉ A. — Le mercure dans le traitement de la syphilis. *Journal Méd. Français*, mars 1923.

Arsenic

1. Traitement arsenical en général

BAYET. — Séro-réaction de Wassermann dans le traitement mercuriel et arsenical. *Soc. Derm.*, 1911, p. 314.

BODIN. — Les voies d'introduction de médicaments antisyphil. *Congrès de Dermatologie*, 1923, (Strasbourg).

EMERY et MORIN. — Traitement de la syphilis par les injections sous-cutanées d'arséno-benzènes. *Bull. Médical*, juin 1921.

ESCHER. — Le Silberselvarsan. *Annales Dermatol.*, 1921, p. 203.

COUGEROT. — Réactions de Wassermann tardives, chez des malades traités. *Paris, Médical*, 1916, p. 48.

COUGEROT. — Réactions de Wassermann spontanément tardives. *Paris, Méd.*, 1916, p. 182.

GOUGEROT. — Etat actuel de l'arséno-thérapie. *Journal Méd. Français*, 1923 ; mars.

L. GUÉNOT. — Contribution à l'étude du 606. *Thèse Paris*, 1912.

J. GOUIN et LEBLANC. — Activation sérologique de la syphilis primaire. *Soc. Dermat.*, 1920, p. 174.

HUDELO-MONTLAUR et BODINEAU. — Recherches expérimentales et cliniques sur le novarsénobenzol. *Soc. Dermat.*, 1912, p. 158.

JAMBON et TZANCK. — Période d'incubation de la syphilis. *Paris Médical*, 1918 ; p. 330.

JEANSELME, POMARET, et M. BLOCH. — Traitement de la syphilis par l'Éparséno. *Soc. Dermat.*, 1922, n° 4.

LÉONARD. — Novarsénobenzol par voie intra-musculaire et intra-veineuse. *British méd. Journal*, 1921.

LEREDDE et RUBINSTEIN. — Les variations maxima de la séro-réaction. *Soc. Dermat.*, 1912, p. 555.

LÉVY-BING, LENHOFF WILD et GERBAY. — Le sulfarsénol. *Ann. Mal. Vén.*, p. 526.

MILIAN et GIRAULT. — Toxicité du 606. *Soc. Dermat.*, 1912, p. 272.

MILIAN. — Posologie du 606. *Paris Médical*, 1913, p. 147.

— Les dangers des injections sous-cutanées d'arsénob. *Soc. Méd. hôp.*, 1922, 3 février.

— Les voies d'introduction des médicaments antisyphilitiques. *Congrès de Dermatol.*, 1923.

NICOLAS et CHARLET. — Variations de la séro-réaction chez les malades traités.

PETGES. — Avantages et dangers des injections sous-cutanées d'arsénob., *Paris Méd.*, 1922.

PINARD (M.). — Les causes d'échec dans la stérilisation de la syphilis. *Soc. Dermat.*, 1921, 18 mai.

POULARD. — Traitement de la syphilis par voie sous-cutanée. *Presse Méd.*, 1920, n° 38.

POLLITZER. — Traitement intensif de la syphilis. *Soc. Dermat.*, 1920, p. 97.

L. QUEYRAT. — La meilleure préparation arsénicale dans la syphilis primaire et secondaire. *Soc. Dermat.*, 1919, p. 127.

— Traitement de la syphilis préhumorale. *Congrès de Dermat.*, 1923, (Strasbourg).

RAVAUT. — Nouveau procédé d'injection du novars. *Soc. Dermat.*, 1912, p. 158.

SICARD. — Traitement de la syphilis veineuse par le novars, à petites doses. *Presse Méd.*, 1920, 8 mai.

SIMON (CL.) et GASTINEL. — Séro-réaction de B. W. dans la syphilis primaire. *Annales Dermat.*, 1918, p. 97, et *Soc. Dermat.*, 1919, 15 mars.

TZANCK et DOHEN. — Traitement des syphilis préumorales par injections sous-cutanées d'arsénob. *Soc. Dermat.*, 1921, p. 484.

2. *Arséno-Résistances. Arséno-Récidives*

BROCQ ET FERNET. — Accidents simulant la réinfection. *Soc. Dermat.*, 1911, p. 343.

EMERY. — Neuro-récidives après 606. *La Clinique*, 1912, p. 168.

GAUCHER. — Précocité des accidents nerveux graves après traitement par 606. *Ann. Mal. Vén.*, 1916, p. 65.

GIROU et PATTE. — Les arséno-résistants. *Ann. Mal. Vén.*, 1914, p. 40.

GOUGEROT et GERBAY. — Syphilis arséno-résistante conjugale. *Paris Médical*, 1923.

JEANSELME et VERNES. — Réinfections. *Soc. Dermat.*, 1911, p. 353.

LAVAUX. — Etudes sur l'Ars. et Mercurio-résistance. *Thèse Paris*, 1920.

LACAPÈRE. — Quelques échecs des arsénobenzènes. *Soc. Dermatol.*, 1922, n° 6.

LEREDDE. — Les récidives après 606 et la question des doses, *Soc. Dermat.*, 1922, p. 142.

MILIAN. — Les syphilis réinoculées. *Soc. Méd. des Hôp.*, 1912, p. 283.

PINARD (M). — Influence des traitement insuffisants dans l'apparition des syphilis méningées. *Paris Méd.*, 6 mars 1920.

PETGES. — Danger des traitements insuffisants. *Soc. Dermat.*, 1919, p. 693.

RAVAUT et WEISSENBACH. — Arséno-résistance. *Soc. Méd. Hôp.*, 1910, p. 693.

RAVAUT. — Neuro-récidives. *Ann. Dermat.*, 1913, p. 162.

RAVAUT. — Réinfections et récidives après 606. *Presse Méd.*, 1913, p. 749.

ROGER. — Accidents nerveux précoces et tardifs du 606. *P. M.*, 1913, p. 933.

RAVAUT. — Récidives après traitement salvarsanique. *Presse Méd.*, 1913, p. 75.

THIBIERGE. — Récidives chancriformes. *Soc. Hôp.*, 1912, p. 254.

3. *Accidents des Arsénobenzènes*

BOÜTELIER. — Les accidents cutanés des Arsénobenzènes. *Thèse Paris*, 1921, (Arnette Editeur).

BROCQ. — La question des ictères chez des syphilitiques traités par les arsénob. intra-veineux. *Bull. Méd.*, 1921, 16 mars.

CHABROL et KHOURY. — Les ictères des Arsénobenzènes. *Paris Médical*, 1919, p. 467.

EMERY et MORIN. — Comment classer les accidents des Arsénobenzènes. *Bull. Médical*, 1921, p. 528.

HAGUENEAU et KUDELSKY. — Les ictères au cours du traitement arsenical.

JEANSELME et JACQUET. — La fièvre après la 1^{re} injection de 606. *Soc. Méd. Hôp.*, 1913, n° 2.

— Arsénobenzènes et fièvre. *Soc. Derm.*, 1912, p. 32 et 34.

LEREDDE. — Les accidents du novarsénobenzol. *Soc. Dermat.*, 1922, 14 déc.

LEREDDE et DROUET. — La crise hémoclasique (nitritoïde) des Arsénob. *Gaz. Hôpitaux*, 1920, n° 105.

LEREDDE. — Pathogénie des accidents mortels des Arsénobenzènes. *Soc. Dermat.*, 1919, p. 116.

MILIAN. — A propos des ictères para-arsénicaux. *Paris Médical*, 1921, 8 janvier, *Soc. Dermatol.*, 1921, p. 59.

— Traitement préventif et curatif de la crise hémoclasique. *Presse Médicale*, 1921, n° 65.

— La crise nitritoïde. *Ann. Mal. Vén.*, 1921, n° 1.

— Erythème arsenical œdémateux desquamatif. *Soc. Hép.*, 1919, 12 décembre.

— L'ictère des arsénobenzènes. *Soc. Dermat.*, 1914, p. 365.

RAVAUT. — Classification et Prophylaxie des accidents des Arsénobenzènes. *Annales Dermatol.*, 1921, p. 494.

— Réactions nerveuses tardives chez les syphilitiques traités par le 606. *Presse Médicale*, 1922, p. 181.

RAVAUT et CAIN. — Les accidents du 606. *Journal Méd. Français*, 1911, 15 oct.

SICARD, HAGUENAU, KUDELSKI. — Ictères tardifs postarsénicaux et traitement à petites doses. *Soc. Méd. Hép.*, 1919, 24 octobre.

Bismuth

AUBRY. — Recherches du Bismuth dans l'urine. *Journ. Méd. et Pharmacie*, 1922, janvier.

AZOULAY. — Un cas de syphilis maligne précoce traité par le Quinby. *Soc. Dermatol.*, 1922, n° 2.

— Stomatite bismuthique. *Presse Médicale*, 1922, 25 février.

BERNARD. — Traitement de la syphilis par le bismuth. *Bruxelles Médical*, 1921.

BLUIN P. — Bismuth et albuminurie. *Paris Médical*, 1922, 29 juillet.

DEMELIN. — Le tartrobismuthate de Na et K dans le traitement de la syphilis. *Thèse Paris*, 1922.

DUHOT. — Nouveau traitement de la syphilis par le bismuth. *Revue belge d'Urologie*, 1922.

DUCREY. — Traitement de la syphilis par le Bismuth. *Il policlínico*, 1922, f. XV.

IDIDRY. — Toxicité des sels solubles de bismuth. *Thèse Paris*, 1922.

EMERY et MORIN. — Bismuth, Arsenic et Mercure. *Paris Médical*, 1922, p. 509.

FOURNIER et GUÉNOT. — Traitement de la syphilis par le bismuth. *Acad. des Sciences*, 1920, octobre p. 674.

— Traitement de la syphilis par le bismuth. *Annales Pasteur*, 1922, p. 14 et 729.

— Traitement de la syphilis par le bismuth. *Soc. Biologie* 1922, mai.

— Traitement de la syphilis par les sels de Bismuth. *Soc. Dermat.* 1921, 10. novembre.

— Traitement de la syphilis par les sels de Bismuth. *Soc. Dermat.*, 1922, n° 9.

GASTOU et PONTOIZEAU. — Erythrodermie bismuthique. *Soc. Dermat.* 1922, p. 382.

GRÉNET et DROUIN. — Un composé de bismuth de la série aromatique, *Acad. Sciences*, 1922, p. 647.

GIROUX et DEGLANDE. — Les sels de bismuth dans la syphilis. *Gazette des Hôp.* 1922, n° 61.

HUDELO et BORDET. — Stomatite bismuthique. *Soc. Dermat.*, 1922, p. 10.

HUDELO, SIMON et RICHON. — Stomatite bismuthique avec érythrodermie. *Soc. Dermat.*, 1923, n° 2.

HUDELO et RABUT. — Essais thérapeutiques avec la médication bismuthique. *Congrès Dermat.*, 1922.

— Résultats sérologiques de la médication bismuthée. *Congrès Dermat.* 1923.

JEANSELME, CHEVALIER, POMARET. — Le tartrobismuthate soluble dans le traitement de la syphilis. *Soc. Dermat.* 1922, n° 1.

JEANSELME, BLAMOUTIER. — Réaction d'Hexheimer post-bismuthique. *Soc. Dermat.* 1922, p. 317.

JEANSELME. — Discussion d'une érythrodermie bismuthique. *Soc. Dermat.*, 1923, n° 2.

LAUBRY et BORDET. — Traitement des aortites syphilitiques par le bismuth, *Soc. méd. hôp.*, 1922, p. 1760.

LEVADITI. — Le bismuth dans la syphilis. *Presse médicale*, 1922, n° 59.

LACAPÈRE et GALLIOT. — Le bismuth dans la syphilis. *Ann. Mal. Vén.*, 1922, p. 174.

— Composé bismuthique injectable dans les veines. *Soc. Dermat.*, 1922, p. 240.

— Injections intraveineuses de bismuth colloïdal. *Congrès Dermatol.*, 1922, p. 252.

LÉRI, TZANCK et WEISSMANN, NETTER. — Syphilis maligne précoce atypique, guérie par le bismuth. p. 56 et 197. *Soc. Derm.*, 1922.

LÉRI et TZANCK. — Influence du bismuth sur la courbe sérologique. *Congrès Dermat.*, 1923.

LORTAT-JACOB et ROBERTI. — Un cas de bismutho-résistance. *Bull. Soc. méd. hôp.*, 1922, octobre.

— Traitement antisypilitique par le quinio-bismuth. *Congrès Derm.*, 1922.

LOUSTE, THIBAUT et G. BARBIER. — Efficacité du bismuth dans l'arséno-résistance. *Congrès Derm.*, 1923.

— Nouvelle préparation colloïdale de bismuth. *Congrès Derm.*, 1923.

MARIE et FOURCADE. — Traitement de la syphilis nerveuse par le bismuth. *Soc. méd. Paris*, 1921, octobre.

MILIAN. — Les sels de bismuth dans la thérapeutique antisypilitique. *Paris médical*, 1922, p. 189.

MILIAN et PÉRIN. — La stomatite bismuthique. *Soc. méd. hôp.*, 1922, p. 135.

MILIAN. — Quelques points de la thérapeutique bismuthique. *Congrès Derm.*, 1922.

J. NICOLAS, MASSIA et J. GATÉ. — Traitement de la syphilis par l'Emétique de bismuth. *Congrès Dermatol.*, 1922.

PAUTRIER. — Tartrobismuthate de K. et Na en milieu soufré (Sigmuth). *Soc. Derm. Strasbourg*, 1923, n° 3.

POMARET et DIDRY. — Activité spirillicide comparée de As. Bi et Hg. *Soc. Derm.*, 1923, 19 avril.

PINARD et MARANI. — Dermatite exfoliatrice consécutive à des injections de bismuth. *Soc. méd. hôp.*, 1922, 27 oct.

RAYOL. — Le bismuth dans l'Arséno et Mercurio-Résistance. *Thèse Paris*, 1923.

SAUTON et ROBERT. — Bismuth et spirillose des poules. *Ann. Institut Pasteur*, 1916, n° 6 et août.

SAZERAC et LEVADITI. — Traitement de la syphilis par le bismuth. *Acad. des Sciences*, 1921, mai.

— Traitement de la syphilis par le bismuth. *Soc. de biologie*, 1921, p. 182.

— Emploi du bismuth dans la prophylaxie de la syphilis. *Acad. des Sciences*, 1922, p. 128.

— Action du bismuth en tant que corps simple. *Soc. Biologie*, 1922, p. 817.

— Action des dérivés phénoliques du bismuth. *Soc. Biologie*, 1922, page 1064.

— Action thérapeutique du bismuth sur la syphilis. *Ann. Institut Pasteur*, 1922, p. 1.

SIMON (CL.) et BRALEZ. — Le bismuth dans la syphilis. *Bull. Méd.*, 1922, p. 523.

— 113 cas de syphilis traités par le bismuth. *Congrès de Dermatol.* 1922.

SIMON (CL.) — Traitement de la syphilis par le bismuth. *Journal Méd. français*, 1913, mars.

— Accidents nerveux graves pendant traitement bismuthé. *Soc. Dermat.*, 1922, n° 8.

SIMON, et RABREAU. — Influence du bismuth sur la sérologie. *Congrès Dermat.*, 1923.

SPINETTA. — Les sels de bismuth dans la syphilithérapie. *Thèse Paris*, 1923 (Arnette, Editeur).

SLOTH (Mlle). — Traitement par les sels de bismuth. *Congrès de Dermatol.* 1922.

TIXIER. — Syphilis héréditaire nerveuse et tartrobismuthate. *Soc. Méd. hôp.*, 1921, p. 1724.

WALLON. — Le bismuth dans le traitement de la syphilis. *Thèse Paris*, 1922.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
GÉNÉRALITÉS. HISTORIQUE	9
LES DIVERS MÉDICAMENTS ANTISYPHILITIQUES ACTUELLEMENT EMPLOYÉS..	13
EXPÉRIMENTATION.....	20
1) Toxicité.....	20
2) Pouvoir spirillicide.....	21
APPLICATION A LA SYPHILIS HUMAINE.....	24
1) Dose tolérée.....	24
2) Voies d'introduction.....	25
3) Absorption. Elimination.....	28
LES MÉTHODES ET LES DOSES.....	34
ACTIVITÉ THÉRAPEUTIQUE DANS LA SYPHILIS HUMAINE.....	44
1) Action sur les manifestations cliniques.....	44
2) Action sur la séro-réaction de Bordet-Wassermann.....	68
3) Hydrargyro, Arséno, Bismutho. — Récidives.....	90
4) Hydrargyro, Arséno, Bismutho. — Résistances.....	93
5) Action sur l'évolution générale de la syphilis :.....	97
ACCIDENTS ET INCONVÉNIENTS.....	98
APPLICATION DU TRAITEMENT, INDICATIONS DES DIVERSES MÉTHODES..	104
1) Avantages et Inconvénients des diverses méthodes.....	104
2) Indications respectives de l'arsenic, du bismuth et du mercure.....	116
I. — Traitement Massif.....	118
II. — Traitement des Syphilis Viscérales.....	129
III. — Traitement de la Syphilis Nerveuse.....	140
OBSERVATIONS.....	144
CONCLUSIONS.....	159
BIBLIOGRAPHIE.....	163

Saint-Amand (Cher) — Imp. A. CLERC.

